

**Änderungen der Blutviskosität
unter besonderer Berücksichtigung eines
Ginkgo biloba-Wirkstoffkomplexes**

Helmut Wientzek

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0027

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Änderungen der Blutviskosität unter besonderer Berücksichtigung eines Ginkgo biloba - Wirkstoffkomplexes

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Helmut Wientzek

aus

München

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juni 1976



Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor
Dr. Hess für die Überlassung des Themas und
die freundliche Unterstützung bei der Fertig-
stellung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Theoretischer Teil	3
2.1 Viskosität	3
2.1.1 Definition und Gesetzmäßigkeiten der Viskosität	3
2.1.2 Methoden der Viskositätsmessung	6
2.1.3 Mechanismen zur Veränderung der Blutviskosität und ihre klinische Bedeutung	6
2.1.3.1 Änderungen der lokalen Hämatokritwerte und der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes	7
2.1.3.2 Reversible Aggregation von roten Blutkörperchen	8
2.1.3.3 Verformbarkeit bzw. Flexibilität der Einzelerythrozyten	10
2.1.3.4 Sol-Gel-Beeinflussung im Inneren der roten Blutkörperchen	11
2.1.3.5 Plasmaveränderungen	11
2.1.3.6 Thrombozyten	13
2.2 Pharmakologische Aspekte der Therapie chronischer arterieller Verschlusskrankheiten	14
2.3 Medikamente zur Beeinflussung des Gefäßinhaltes	15
2.4 Ziel der Arbeit	16
2.5 Flavonoide mit besonderer Berücksichtigung eines aus Ginkgo biloba L. gewonnenen Wirkstoffkomplexes	18
2.5.1 Flavonoide	18
2.5.2 Ginkgo biloba - Extrakt (Tebonin ^R)	19
2.5.2.1 Pharmakologie	21
2.5.2.2 Toxikologie, Resorption und Metabolismus	22

3.	Experimenteller Teil	24
3.1	Material	24
3.2	Methode	25
3.3	Versuche	26
3.4	Ergebnisse	28
4.	Diskussion	47
5.	Zusammenfassung	51
6.	Literaturverzeichnis	52

1. Einleitung

Die Angiologie ist ein noch junges Spezialgebiet, das als eigenes wissenschaftliches und klinisches Gebiet der Medizin erst seit den letzten Jahrzehnten anerkannt wird und mit dessen Problemen sich in zunehmendem Maße die meisten Fachrichtungen der Medizin befassen. Die zunehmende Wichtigkeit spiegelt sich in der Erkenntnis wider, daß Gefäßerkrankungen weitaus häufiger und insbesondere auch schon bei jüngeren Leuten vorkommen, als man bislang angenommen hatte. Statistische Untersuchungen haben gezeigt, daß sowohl die Morbidität als auch die Mortalität erheblich angestiegen sind.

Durch eine Untersuchung von Widmer (71) in Basel wissen wir, daß sich die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei etwa 2 % der 35-44jährigen und bei 11 % der 55-64jährigen Berufstätigen nachweisen läßt. Nach Schettler (59) fanden sich bei Reihenuntersuchungen an Berufstätigen bei 1 % der 15-39jährigen, bei 2 % der 45-50jährigen und bei über 6 % der 55-64jährigen Personen Gliedmaßenverschlüsse.

Arterielle Durchblutungsstörungen der Extremitäten sind häufig die erste Manifestation einer Verschlusskrankheit. Die Sterblichkeitsstatistik verdeutlicht diese Entwicklung. So haben sich seit Beginn dieses Jahrhunderts, anfangs langsamer, später immer schneller, die Todesursachen gewandelt und auf einige wenige Todesursachengruppen konzentriert. An dieser Entwicklung hatten die Herz-, Gefäß- und Kreislaufkrankheiten einen maßgeblichen Anteil. Noch um das Jahr 1925 betrug der Anteil der Sterblichkeit infolge einer dieser Krankheiten 15 % und war eine von 4 Todesursachen, die mit etwa 50 % an der Gesamtsterblich-

keit beteiligt waren. Dagegen verursachten im Jahre 1969 die Herz-, Gefäß- und Kreislaufkrankheiten bereits 43 % der Todesfälle und waren eine von nur 3 Todesursachengruppen, die mit rd. 70 % an der Gesamtsterblichkeit beteiligt waren (45). Unter dem Gesichtspunkt der Frühinvalidität kommt dieser Krankheitsgruppe auch volkswirtschaftliche Bedeutung zu.

Zur Bekämpfung dieser Krankheiten stellt die Pharmakologie laufend neue Mittel bereit, deren oft vielfältige Wirkungen aus medizinischer Sicht sorgfältig beobachtet werden. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einer Untersuchung über die Wirkung eines Extraktes aus Ginkgo biloba L. (Tebonin^R)⁺ auf die Viskosität des Blutes.

⁺ Tebonin^R, Fa. W. Schwabe, Karlsruhe

2. Theoretischer Teil

2.1 Viskosität

2.1.1 Definition und Gesetzmäßigkeiten der Viskosität

Unter Viskosität (Zähflüssigkeit) oder innerer Reibung eines Gases oder einer Flüssigkeit versteht man die Eigenschaft, daß eine schnellere Schicht eine benachbarte langsamere zu beschleunigen, diese dagegen jene zu verlangsamen sucht, bis zum Ausgleich der Geschwindigkeiten.

Bei den Flüssigkeiten beruht die Zähigkeit darauf, daß an der Grenze zweier verschiedenen schneller Stromfäden Scherkräfte (Schubkräfte) auftreten, denen die Flüssigkeit zwar keinen dauernden, aber doch einen kurzfristigen, schnell nachlassenden Widerstand leistet. Je langsamer er nachläßt, umso zäher ist die Flüssigkeit (70).

Die Scherkraft bedeutet $\frac{\text{Kraft}}{\text{Fläche}}$ (= Druck).

Die Zähigkeit oder Viskosität einer Flüssigkeit wird durch die Stoffkonstante η beschrieben und diese ist als Quotient aus Scherkraft zur Schergeschwindigkeit definiert. Verschiedene Flüssigkeiten haben verschiedene Viskosität. Je nachdem, ob es sich um eine homogene Flüssigkeit, wie z. B. Wasser oder Alkohol, handelt, spricht man von einer Newton'schen Flüssigkeit oder um eine inhomogene Flüssigkeit, wie z. B. Suspensionen oder Emulsionen, spricht man von einer nicht-Newton'schen Flüssigkeit.

Im physikalisch-chemischen Sinne stellt das Blut eine Suspension hoher Konzentration dar. Es zeigt, wie die Körpergewebe, einen Aufbau aus Zellen und Zwi-

schenzellensubstanz, nämlich aus Blutkörperchen und Plasma. Volumenmäßig machen die Formbestandteile, also die Blutkörperchen (= Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) etwa 40-45 % des Gesamtvolumens aus. Der andere Teil des Blutes, das Plasma, besteht zum größten Teil aus Wasser (ca. 90 %), aus Eiweißkörpern, anorganischen Salzen und aus Transportstoffen verschiedener Art. Die Dichte des Blutes stimmt aber mit $1,05$ bis $1,08 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$ annähernd mit der des Wassers überein (3, 64).

Bei Newton'schen Flüssigkeiten ist die Viskosität unabhängig von Schergeschwindigkeit und Scherkraft; sie weisen eine lineare Beziehung zwischen Schergeschwindigkeit und Scherkraft auf. Bei nicht-Newton'schen Flüssigkeiten, also auch beim Blut, ist die Viskosität von der Schergeschwindigkeit abhängig (8, 56, 68). Solche komplexe Flüssigkeiten zeigen pseudoplastisches Verhalten, d. h. sie weisen keine konstante Viskosität auf. Bei ihnen muß für jeweils genau definierte Versuchsbedingungen die "scheinbare" Viskosität, die auch als Strukturviskosität bezeichnet wird, ermittelt werden. Unter Strukturviskosität versteht man die Eigenschaft von Suspensionen, durch Aufbau von lockeren (mikroskopischen) Strukturen die Viskosität bei niedrigen Geschwindigkeitsgradienten zu erhöhen. Bei Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit bricht die Struktur zusammen und die Viskosität sinkt, um sich nach Strömungsverlangsamung neuerlich aufzubauen (60).

Weitere Gesetze der Viskosität sind:

- Die Viskosität von Flüssigkeiten ist von der Temperatur abhängig. Sie nimmt mit steigender Temperatur ab, mit fallender Temperatur zu.
- Infolge der inneren Reibung verwandelt sich beim

Fließen einer Flüssigkeit ein Teil der kinetischen Energie in Wärme.

- Wenn eine Flüssigkeit längs einer festen Wand strömt, so haftet die der Wand unmittelbar benachbarte Flüssigkeitsschicht an ihr. Dadurch bildet sich in einer Strömung in einer engen Röhre die in der Abbildung dargestellte Geschwindigkeitsverteilung aus:



Ist r der Radius der Röhre, l ihre Länge, η die Zähigkeit der Flüssigkeit, p der Druck am Eingang der Röhre, p' der Druck am Ausgang der Röhre, so gilt für das in der Zeit t durch jeden Querschnitt der Röhre tretende Flüssigkeitsvolumen V das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz:

$$V = \frac{\pi r^4}{8 \eta} \cdot \frac{p - p'}{l} \cdot t$$

Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz, das für den Durchfluß für starre Röhren gilt, kann jedoch nicht auf die Verhältnisse im Gefäßsystem übertragen werden, da die Gefäßwände, besonders die Venen, dehnbar sind; die Blutviskosität ist keine Konstante, sondern verändert sich mit der in einem bestimmten Gefäßabschnitt herrschenden Geschwindigkeit (9). Andererseits enthält die Formel die wesentlichen biophysikalischen Faktoren, die in der Durchströmung sowohl des arteriellen, kapillären als auch venösen Kreislaufs eine Rolle spielen, wie Druckgradient, Blutviskosität, Gefäßdurchmesser und Durchflußvolumen (10).

2.1.2 Methoden der Viskositätsmessung

Man kann die Viskosität nach folgenden drei Methoden bestimmen:

- a) Man bestimmt die Durchflußzeit einer bestimmten Flüssigkeitsmenge durch eine Kapillare: Kapillarviskosimeter (57).
- b) Ein durch die Flüssigkeit übertragenes Drehmoment wird gemessen: Rotationsviskosimeter (68).
- c) Die Fallzeit einer Kugel in der Flüssigkeit wird bestimmt: Kugelfallviskosimeter (58).

Bei den Messungen mit dem Rotationsviskosimeter kann mit unterschiedlichen Schergeschwindigkeiten gemessen werden, was den Verhältnissen in vivo entsprechen würde und zur Bestimmung der Vollblutviskosität verwendet werden kann. Das Kugelfallviskosimeter dagegen arbeitet mit nur einer - sehr hohen - Schergeschwindigkeit. Sein Vorteil ist, daß es auch Untersuchungen an nicht antikoaguliertem Blut ermöglicht.

2.1.3 Mechanismen zur Veränderung der Blutviskosität und ihre klinische Bedeutung

Einen wichtigen Beitrag zur Erforschung dieses Bereiches steuern die moderne Biophysik und Biochemie bei. Sie führten zu einem besseren Verständnis der heutigen Gefäßpathologie, insbesondere zu der Erkenntnis, daß bei der Beurteilung von Angiopathien die Veränderungen der Blutviskosität eine nicht unerhebliche Rolle spielen können. Reversible Änderungen der Fließeigenschaften des Blutes können durch verschiedene Mechanismen beeinflußt werden:

2.1.3.1 Änderung der lokalen Hämatokritwerte und der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes

Der unterschiedliche Gehalt des Blutes an Erythrozyten hat eine physiologische Bedeutung für die Viskosität des Blutes. So beträgt die relative Viskosität des Plasma ungefähr 1,8 während die relative Viskosität des Blutes ungefähr bei 5 liegt. Dieser Unterschied zwischen Blut- und Plasmaviskosität beruht auf dem Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen (30). Dieses Phänomen konnte man nachweisen, indem man den Strömungswiderstand des Blutes in feinkalibrigen Glasröhrchen verschiedenen Querschnittes gemessen hat. Die Abnahme der relativen Viskosität macht sich mit fallendem Röhrchendurchmesser, beginnend bei einem kritischen Durchmesser von 0,3 mm, deutlich bemerkbar. Als Haupterklärung für dieses Phänomen nimmt man den blutkörperfreien Randstrom (Plasmasaum) an (28, 29). Martini, Pierach und Schreyer (47) stellten eine ähnliche Verminderung der Blutviskosität in engen Glasröhrchen fest. Da die erniedrigte Viskosität in kleinen Gefäßen (mit einem Lumendurchmesser zwischen 0,2 und 0,04 mm) durch diesen Plasmasaum verursacht wird, kommt den plasmatischen Faktoren bei abnehmendem Gefäßdurchmesser eine steigende Bedeutung für die Beeinflussung der Blutviskosität zu (s. auch Pkt. 2.1.3.5 Plasmaveränderungen).

Größere Blutzellvermehrungen führen über Viskositätserhöhung des Blutes zur potentiellen Blutkreislaufbehinderung. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die nachweisen, daß Körperbewegung den Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen vermehrt. Schneider und Crampton (61) wiesen nach, daß beispielsweise bei einer Versuchsperson, die ein Fahrradergome-

ter getreten hatte, die Zahl der roten Blutkörperchen in drei Minuten um 13 % angestiegen war. Bei einer anderen Versuchsperson, die 100 Yards in 11 Sekunden lief, betrug die Vermehrung unmittelbar nach Abschluß des Laufes 9,4 %. Nach einigen Minuten Ruhe hatte das Blut in diesen und ähnlichen Versuchen wieder die vor dem Versuch festgestellte Zusammensetzung. Es war bei diesen Versuchen ohne Bedeutung, ob die entnommenen Blutproben von Venen- oder sog. Kapillarblut herstammten.

Die Ursache des Phänomens der schnellen, großen und rasch wieder vorübergehenden Steigerungen der Erythrozytenzahlen sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. Man nimmt jedoch an, daß ein Teil des zentralen Blutes zu den parakapillären Gefäßen, die in der arbeitenden Muskulatur vermehrt anzutreffen sind, verschoben wird. Fahraeus (27, 28) fand aufgrund der o. a. Modellversuche die Erklärung, daß in den parakapillären Gefäßen die roten Blutkörperchen dem Plasma vorausseilen. Sie halten sich also kürzere Zeit als das Plasma in diesen Gefäßen auf, wodurch ihre Zahl vermindert wird. Das verursacht eine Geschwindigkeitsdifferenz zwischen Blutkörperchen und Plasma in einem größeren Teil der Blutmasse, als dies vor der körperlichen Belastung der Fall war. Die Verminderung des Blutkörperchengehaltes in diesen Gefäßen hat eine Vermehrung des Blutkörperchengehaltes im zentralen Blut zur Folge (30).

2.1.3.2 Reversible Aggregation von roten Blutkörperchen

Ein für die Blutströmung und die Verteilung der Formelemente wichtiger Faktor besteht darin, daß die roten Blutkörperchen die mit wechselnder In-

tensität in Erscheinung tretende Tendenz besitzen, sich in Klumpen zusammenzuballen. Knisely (43) führte dafür den international gebräuchlichen Terminus "sludge blood" ein. Nach Dintenfass ist die Aggregation und Desaggregation der roten Blutkörperchen ein dynamischer Prozeß und hängt, ebenso wie die Viskosität, von der Schergeschwindigkeit des Blutes ab (17).

Im Bereich niederer Geschwindigkeitsgradienten kommt es am leichtesten zur Aggregation. Die Größe der einzelnen Körperchen und nicht, wie früher angenommen wurde, das spezifische Gewicht, ist entscheidend für den Platz in einer Röhre. Das in den Gefäßen strömende Blut weist folgendes Geschwindigkeitsprofil auf: Im Axialstrom fließen die größten Körperchen, nämlich die Erythrozyten und Leukozyten mit der höchsten Geschwindigkeit, was auch eine Beschleunigung des Sauerstofftransportes zur Folge hat. Weiter außen folgen die kleineren Thrombozyten und am Gefäßrand befindet sich ein schmaler Plasmasaum (27). Im Zentralbereich ist die Profilparabel abgeflacht, der Geschwindigkeitsgradient wird sehr klein, die Aggregation erleichtert. Dieses Modell wird durch exakte Untersuchungen von Fahraeus (30) und Karnis et al. (42) gestützt.

Wenn die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und damit die Scherkraft unter einen bestimmten Wert sinkt (z. B. durch Blutdruckabfall), können die Erythrozyten im Bereich der Achse so stark aggregieren, daß es zu der sogenannten Geldrollenform der Aggregate und schließlich zu einer kompakten Säule kommt, die von einem Plasmamantel umgeben ist: "Sludging Phänomen". Daraus resultiert eine

steigende Viskosität. Nach maximalem Viskositätsanstieg zeigt das Blut Newton'sches Verhalten: Trotz Senkung der Schergeschwindigkeit kann die Viskosität nicht mehr erhöht werden (66). Auch bei einem physiologischen Zustand, der Schwangerschaft und bei einer ganzen Anzahl von pathologischen Zuständen, wie z.B. Verbrennungen, fettreiche Ernährung, Hypoxie, kann man diesen Zustand beobachten (28, 30, 38, 46).

2.1.3.3 Verformbarkeit bzw. Flexibilität der Einzelerythrozyten

1920 hat Bircher (4) entdeckt, daß bei Steigerung der Kohlensäurekonzentration im Blut dessen Viskosität deutlich zunimmt. Auch Meyer (49) weist darauf hin, daß bei asphyktischen Zuständen die Viskosität des Blutes steigt. Die Ursache hierfür ist nicht so sehr eine Änderung des Plasmas, als vielmehr der Erythrozyten. Ein variieren-der mittlerer Erythrozytendurchmesser ändert die Viskosität wesentlich. Der normale Erythrozytendurchmesser beträgt $7,9\mu$, wobei die weiblichen Erythrozyten etwas größer sind als die männlichen. Bircher und Meyer (53, 72) haben festgestellt, daß der Erythrozytendurchmesser nach körperlicher Anstrengung zunimmt. Ebenso fanden sie im venösen Blut, entsprechend seinem größeren Kohlendioxydgehalt, einen größeren Erythrozytendurchmesser als im arteriellen. Im experimentellen Selbstversuch bei schwerer körperlicher Arbeit oder intensiver Kohlensäurebeatmung sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz stellte Wasilewski (67) fest, daß der mittlere Erythrozytendurchmesser deutlich erhöht war.

Ehrly (19, 23) stellt fest, daß es seit Jahren spezielle, kleinemolekulare, oberflächenaktive Substan-

zen gibt, die in der Lage sind, Desaggregation dadurch herbeizuführen, daß die Einzelerythrozyten reversibel verformt werden und sich deshalb nicht mehr so gut geldrollenförmig aneinander lagern können. 1968 konnte nachgewiesen werden, daß diese Desaggregation von Erythrozyten auch zu einer Senkung der Strukturviskosität führt. Übertragen auf klinische Verhältnisse würde das bedeuten, daß die Blutviskosität unter Prästase- oder Stasebedingungen verbessert werden kann. Die therapeutische Anwendung scheiterte bisher daran, daß die genannten Stoffe zu toxisch sind (21).

2.1.3.4 Sol-Gel-Beeinflussung im Inneren der roten Blutkörperchen

Das Innere eines Erythrozyten besteht aus zwei Phasen, einer festen (Hämoglobin) und einer flüssigen (Protein und Elektrolytlösung), die einer Sol-Gel-Umwandlung unterliegen können. Damit kann man erklären, daß das Blut selbst bei einem Hämatokrit von 90 - 100 % noch flüssig ist, also eine relativ niedere Viskosität hat, während eine Suspension, die denselben Prozentsatz an starren Teilchen enthielte, bereits die "Viskosität" eines Festkörpers besitzen müßte. Daraus kann man schließen, daß die roten Blutkörperchen eine gewisse "innere Viskosität" haben (17).

2.1.3.5 Plasmaveränderungen

Merrill et al. (48) hatten zeigen können, daß eine Defibrinierung von Blut in vitro zu einer Verbesserung der Fließeigenschaften führt. Auch Wells (69) hat festgestellt, daß bei erhöhtem Fibrinogengehalt des Blutes die Viskosität deutlich erhöht ist.

Ein Anstieg des Fibrinogenspiegels bewirkt vermehrte Aggregation der Erythrozyten und damit steigende Blutviskosität. Ehrly (24) stellt fest, daß das Plasmafibrinogen eine von mehreren Ursachen für das als Strukturviskosität bezeichnete Fließverhalten des Blutes ist. Erhöhte Konzentration an Plasmafibrinogen, erhöhter Hämatokrit und verminderte Scherkraft sind die Ursachen der Strukturviskosität.

Der Einfluß der Plasmaeiweiße auf die Vollblutviskosität wurde durch Bestimmung der Viskositätsdifferenz zwischen Vollblut und defibriniertem Blut untersucht. Da diese Unterschiede die Differenz zwischen Serum- und Plasmaviskosität übersteigen, müssen für Vollblut Interreaktionen zwischen Erythrozyten und Plasmaeiweiß angenommen werden (9). Dies hatten auch Chien und Mitarbeiter (15) nachgewiesen.

1969 konnte eine erhebliche Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes durch die fibrinogensenkende Wirkung der Streptokinase gefunden werden (26).

Bei subcutanen Gaben von Arwin^R, eines Wirkstoffes aus dem Gift der malayischen Grubenviper, kommt es zur Hypofibrinogenämie. Die Senkung der Fibrinogenkonzentration geht mit der Senkung der Blut- und Plasmaviskosität über den Verlauf von mehreren Wochen parallel. Je niedriger die Fibrinogenkonzentrationen sind, umso besser werden die Fließeigenschaften des Blutes (16, 25). Ehringer und Mitarbeiter (18) fanden, daß parallel der Verminderung des Blutfibrinogens um 96 % eine akute Senkung der Blutviskosität um 20 % und später um 35 % eintrat.

2.1.3.6 Thrombozyten

Nach Hess (41) ist das Strömungsprofil und das für das Stromzeitvolumen effektive Volumen eines Gefäßes veränderbar, ohne daß sich der Radius des Endothelschlauches ändern muß. Darüberhinaus kann durch Interreaktionen zwischen Plättcheneiweißen und Blutkörperchen auch die Viskosität des Zentralblutstromes verändert werden (9). Fibrinogen, Thrombin und Plasmin beeinflussen auch die Thrombozyten, die ein weiterer Faktor zur Regulation der Durchblutung über Viskositätsänderungen sein könnten (41). Thrombin und Reize, die zur Vaskokonstriktion führen, wie Kälte oder Adrenalin, steigern die Adhäsions- und Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten (74). Umgekehrt vermindern Plasmin über gewisse Fibrinogenspaltprodukte und einige Vasodilantien, z. B. Nikotinsäureverbindungen und Persantin die Aggregationsbereitschaft der Blutplättchen (14). Zur Regulierung der Viskosität über Veränderung der Thrombozyten stehen dem Körper verschiedene Stoffe und Systeme zur Verfügung. Zu diesen Stoffen gehören unter anderem das Adenylsäuresystem, Fibrinogen, Heparine, Blutfette und Enzyme (41).

Breddin (13) fand, bei Normalpersonen selten, bei sicher Gefäßkranken aber in einem hohen Prozentsatz der untersuchten Fälle, eine gesteigerte Agglutinationsneigung der Thrombozyten, die offenbar auf der intravasalen Aktivierung eines Plasmafaktors beruht. Diese Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse von Murphy und Mustard (50), die eine gesteigerte Plättchenadhäsivität und einen gesteigerten Plättchenumsatz bei Arteriosklerosekranken beschrieben.

Born und Mitarbeiter (12) sowie O'Brian (52) haben die Beziehung des Adenylsäuresystems zu den Thrombozyten aufgezeigt. Sie sahen eine Plättchenaggregation nach Adenosindiphosphorsäurezugabe. Die Abbauprodukte der Adenosindiphosphorsäure (ADP) nämlich Adenosinmonophosphorsäure (AMP) und Adenosin (ADN), bewirken eine Hemmung dieses Vorgangs. Auch Packham et al. (54) fanden, daß die ADP die Thrombozyten aggregieren läßt und daß die AMP und ADN eine Desaggregation bewirken, während Adenosintriphosphorsäure (ATP) nach beiden Richtungen hin wirken kann.

Adenylverbindungen erwiesen sich bei intraarterieller Infusion als die wirksamsten Substanzen zur Steigerung der Muskeldurchblutung. Intraarterielle Adenylverbindungen führten zu einer Steigerung der Blutströmung in der Wade um ein mehrfaches des Ruheblutstromes. Gleichzeitig nimmt während einer solchen Infusion die Viskosität des aus der betreffenden Fußrückenvene ungestaut entnommenen Blutes erheblich ab (39, 40).

2.2 Pharmakologische Aspekte der Therapie chronischer arterieller Verschußkrankheiten

Ziel und Grundlage der Pharmakotherapie von Durchblutungsstörungen ist eine bessere Versorgung ischämischer Gebiete mit Sauerstoff und Substraten des Energiestoffwechsels und ein besserer Abtransport von Stoffwechselschlacken. Beides kann durch eine Steigerung des Blutflusses in diesen Bereichen erreicht werden.

Das Hauptinteresse galt bisher Arzneimitteln, die eine gefäßerweiternde Wirkung haben. Die sog. Vasodilantien haben jedoch enttäuscht. Neuere Unter-

suchungen lassen erkennen, daß eine Steigerung des Blutflusses auch durch die medikamentöse Beeinflussung anderer Mechanismen bewirkt werden kann. Bei der Therapie der arteriellen Verschußkrankheiten wendet man sich daher in zunehmendem Maße Medikamenten zu, die den Gefäßinhalt beeinflussen.

2.3 Medikamente zur Beeinflussung des Gefäßinhaltes

Bei den Medikamenten mit Wirkungen auf den Gefäßinhalt lassen sich verschiedene Wirkungsmechanismen feststellen.

Die Beeinflussung der Viskosität als Folge eines Verdünnungseffektes, wie sie z. B. durch die Verwendung von Dextranlösungen erreicht werden kann (20).

Durch die Aktivierung der Fibrinolyse mittels Streptokinase können länger bestehende Verschlüsse oder Stenosen mehr oder weniger rekanalisiert oder gar aufgelöst werden. Durch Verminderung des Fibrinogens kommt es zu einer deutlich meßbaren Verminderung der Viskosität. Die Anwendung von Streptokinase ist jedoch zeitlich limitiert, da bereits nach wenigen Tagen ein Nachlassen der Verbesserung der Fließeigenschaften eintritt (62).

Eine Verbesserung rheologischer Parameter durch Verminderung der Fibrinogenkonzentration im Blut kann auch durch Anwendung von einem Schlangengift (Arwin^R) erreicht werden. Schon kurze Zeit nach dessen Anwendung kommt es zu einer Viskositätssenkung, Hemmung der Erythrozytenaggregation und zur Hypofibrinogenämie, verbunden mit einer deutlich meßbaren Verbesserung der peripheren Durchblutung, die mehrere Wochen anhält (18, 26).

2.4 Ziel der Arbeit

Wie bereits erwähnt, ist die gemeinsame Basis von arteriellen Durchblutungsstörungen der reduzierte Blutfluß, vor allem im Gebiet der Mikrozirkulation. Die konservative Therapie dieser Erkrankung muß daher darauf bedacht sein, den Blutfluß in den ischämischen Bezirken zu verbessern, d. h. sie muß versuchen, auf einen der drei Faktoren, die nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz (s. Pkt. 2.1.1) für das Stromzeitvolumen ausschlaggebend sind, Einfluß zu nehmen. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß dieses Gesetz eigentlich nur für laminare Strömungen in starren Röhren und für homogene Flüssigkeiten gilt und daher auf die Verhältnisse des menschlichen Organismus nur in Grenzen anwendbar ist. Dennoch zeigt es deutlich, daß man, um eine bessere Durchblutung zu erzielen, entweder den arteriellen Mitteldruck steigern, den Gefäßradius vergrößern oder die Viskosität senken muß. Alle diese Maßnahmen tragen auch zur Förderung des Kollateralkreislaufs bei.

Die bisherige Überbewertung einer Gefäßerweiterung in der Peripherie ist bedingt durch eine Überbewertung des Faktors Gefäßradius nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz. Soweit dieser in den Widerstandsgefäßen vermindert wird, führt er, vorausgesetzt, daß gleichzeitig kein Druckabfall des zentralen Druckes auftritt, zu einer Mehrdurchblutung. Im Versorgungsgebiet obliterierender Arterien ist jedoch der Tonus der Widerstandsgefäße

spontan umso mehr verringert, je schlechter der Kollateralkreislauf entwickelt ist. Dies geht bis zum vollständigen spontanen Tonusverlust dieser Widerstandsgefäße im Falle besonders schlechter Entwicklung des Ersatzkreislaufs. Ein Vasodilatator wirkt in jenen Gefäßgebieten am besten, in denen ein relativ hoher Tonus gegeben ist, also in gesunden Arealen. Dort führt er dann zu einer Luxurdurchblutung, die von der schlecht durchbluteten Arealen bezahlt wird, indem es zu einer meßbaren Verminderung der Durchblutung kommt. Die Vorstellung, daß Vasodilatoren an Kollateralen angreifen, ist unreal, da es sich hier um maximal erweiterte Gefäße handelt.

Dies alles sind Hinweise, daß auf dem Weg einer reinen Vasodilatation die Probleme der medikamentösen Therapie arterieller Verschußkrankheiten nicht gelöst werden können.

Kapillaren sind weitgehend starre Röhren (33, 34). Der Mechanismus zur Regulation der Durchblutung in der Endstrombahn ist deshalb in der Hauptsache in Veränderungen der Fließeigenschaften zu suchen (41).

Eine wirksame medikamentöse Therapie müßte also darin bestehen, die Fließeigenschaften des Blutes über eine Senkung der Blutviskosität zu verbessern. Grundlage dafür ist das bereits erwähnte Hagen-Poiseuille'sche Gesetz. Danach ist die Viskosität einer Flüssigkeit dem Stromzeitvolumen indirekt proportional. Das besagt, daß eine Herabsetzung der Blutviskosi-

tät unter Konstanz aller anderen Parameter zwangsläufig zu einer Erhöhung des Stromzeitvolumens führt. Wenn also durch eine medikamentöse Maßnahme die Viskosität des Blutes herabgesetzt würde und der Blutdruck generell und lokal nicht absinkt, dann müßte es zu einer Mehrdurchblutung kommen (22).

Es wird vermutet, daß der seit längerer Zeit im Handel erhältliche und auch schon klinisch erprobte und eingesetzte Ginkgo-Wirkstoff (Tebonin^R) auch über einen viskositätssenkenden Mechanismus verfügt (65, 73). Dies sollte durch vergleichende Viskositätsmessungen festgestellt werden.

2.5 Flavonoide mit besonderer Berücksichtigung eines aus Ginkgo biloba L. gewonnenen Wirkstoffkomplexes

2.5.1 Flavonoide

Die chemischen Eigenschaften der Flavonoide und ihre Beziehungen zueinander sind in zahlreichen Untersuchungen, die Mitte des letzten Jahrhunderts eingesetzt haben, erforscht worden.

1936 gelang es Szent-Györgyi (2) aus Zitrusfrüchten gelbe Kristalle zu isolieren, die eine Heilwirkung auf Zustände erhöhter Kapillarfragilität und Kapillarpermeabilität besaßen. Aufgrund dieser Wirkung nannte er den gefundenen Stoff Vitamin P (P = Permeabilitätsvitamin, Permeabilitätsfaktor). Unter der Bezeichnung "Vitamin P" wurden schließlich eine ganze Reihe chemisch verschiedener Stoffe verstanden, die P-Wirkung zeigten: Flavone, Flavanone, Flavonole, Catechine, Epicatechine, Phloretin und andere. Diese Substanzen, die zwar chemisch unterschiedliche Strukturen aufweisen, jedoch alle eine mehr oder weniger permeabilitätsherabsetzende Wirkung besitzen, sind im Pflanzenreich weit verbreitet (5, 7). Im tierischen Organismus werden diese Substanzen oder ent-

sprechende Verbindungen primär nicht angetroffen. Verschiedene Autoren zählen diese Stoffe heute nicht mehr zu den Vitaminen, da ihnen wesentliche Vitamineigenschaften, wie das Auftreten von Avitaminosen bei Mangelerkrankung, fehlen (1). Als Ergebnis einer von der New York Academy of Sciences einberufenen Konferenz wurde im Jahre 1955 für Substanzen vom Flavonoidtyp mit biologischen Wirkungen der Sammelname "Bioflavonoide" eingeführt. Böhm (7) zählt zu den Flavonoiden alle Verbindungen, bei denen die Molekülgruppierung C6-C3-C6 vorkommt. Als Grundstruktur liegt den Flavonoiden im engeren Sinne das 2-Phenyl-Benzo- γ -Pyron zugrunde.

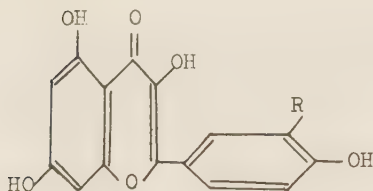
Unter den Flavonoiden hat als erstes das Rutin in der Therapie größere Bedeutung erlangt. Rutin ist Quercetin-3-rhamnoglucosid oder 5,7,3',4'-Tetrahydroxy-flavonol-3-rhamnoglucosid.

2.5.2 Ginkgo biloba - Extrakt (Tebonin^R)

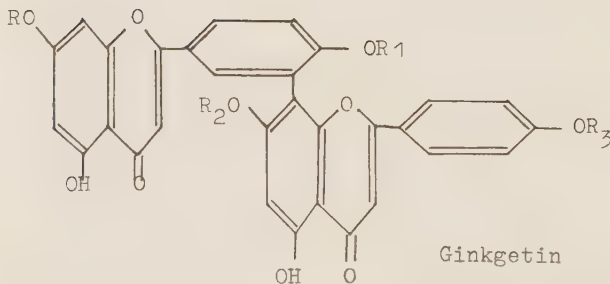
Vor einigen Jahren wurde ein neuer Wirkstoffkomplex aus Flavonoiden (Tebonin^R) in die Therapie eingeführt. Die Wirkstoffe von Tebonin^R werden aus den Blättern von Ginkgo biloba L. gewonnen. Ginkgo biloba ist ein Baum, der vor rd. 150 Millionen Jahren in Europa ausgestorben war und auf dem Umweg über China und Japan, wo er als Tempelbaum erhalten blieb, im 18. Jahrhundert als Zierpflanze wieder in Europa eingeführt wurde (35). Die zweilappigen grünen Blätter des Ginkgo biloba L. enthalten eine größere Reihe von Inhaltsstoffen, wie verschiedene Zuckerarten, Fettsäuren, Aldehyde, Alkohole, Flavonoide, Glykoside, Biflavone, Phenole, Säuren, Laktone, Terpene, Bitter-

stoffe und Ginkgolide (36).

Durch Fisel (32) konnte Quercetin, Kämpferol und Isorhamnetin in reiner kristalliner Form isoliert werden. Geiger und Beckmann (37) gelang es, Kämpferol-3-rhamnoglucosid und Quercetin-3-rhamnoglucosid (Rutin) darzustellen. Nach Gäbler, Herz und Trunzler (36) haben pharmakologische Untersuchungsergebnisse gezeigt, daß vor allem die Flavonoide Quercetin, Isorhamnetin und Kämpferol, sowie die Biflavone Ginkgetin, Isoginkgetin und Bilobetin für die Wirkung von Tebonin^R verantwortlich sind.



Quercetin	R = OH
Isorhamnetin	R = OCH ₃
Kämpferol	R = H



	R	R ₁	R ₂	R ₃
Ginkgetin	CH ₃	CH ₃	H	H
Isoginkgetin	H	CH ₃	H	CH ₃
Bilobetin	H	CH ₃	H	H

2.5.2.1 Pharmakologie

In Tierexperimenten konnte eine Vielfalt von spezifischen Wirkungen der Flavonoide beobachtet werden, die von Böhm (5, 6, 7) ausführlich zusammengestellt wurden. Im Rahmen dieser Arbeit kann jedoch nur auf die Wirkung der im Ginkgo biloba L. enthaltenen Wirkstoffe eingegangen werden.

Peter und Mitarbeiter (55) konnten bei der pharmakologischen Untersuchung stark gefäßerweiternde und spasmolytische Wirkungen nachweisen. Ein papaverinähnlicher Wirkungsmodus wird angenommen. Dabei war die dilatierende Wirkung an den Coronarien stärker als an den übrigen Gefäßen. Vergleichende Untersuchungen des Ginkgowirkstoffkomplexes und einer gleich starken Lösung, die durch Kombination von je einem Drittel der in ihm enthaltenen Einzelflavonole hergestellt war, zeigte eine auffallende, ca. dreifache Überlegenheit des natürlichen Wirkstoffgemisches, obwohl beide Lösungen die gleichen Mengen Flavonole enthielten (Untersuchungen am Langendorff-Herzen). Diese Erscheinung konnte experimentell nicht geklärt werden. Man nahm daher an, daß hierbei lösungsvermittelnde und resorptionsfördernde Elemente der natürlichen Wirkstoffkomplexe eine Rolle spielen. Es ergaben sich Anhaltspunkte, daß ein Angiospasmus durch den Vasodilatator elektiv stärker beeinflusst wird, als die schon mittelweit gestellten normalen Gefäße. Versuche an der hinteren Meerschweinchenextremität, an der ohne Tonisierung durch Hypophysin, also gewissermaßen am normalen Gefäßsystem praktisch keine Dilatation erzielt werden konnte, lassen darauf schließen. In

therapeutischen Dosen verabreicht, kam es weder zu einer Blutdrucksenkung, noch zu einer Beeinflussung von Herz- und Atemfrequenz.

In Bezug auf die Therapieerfolge mit dem Ginkgo-wirkstoffkomplex vermutet man, daß diese nicht nur auf einer allgemeinen Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse, sondern auch auf der Beeinflussung der Strömungscharakteristik, d. h. der Fließeigenschaften des Blutes infolge Anti-sludge-Wirkung beruhen (73).

2.5.2.2 Toxikologie, Resorption und Metabolismus

Die in Ginkgo biloba L. enthaltenen Flavonoide zeigten weder bei intravenöser, intraarterieller, intraperitonealer, noch bei lokaler Applikation toxische Nebenwirkungen. Das rote und weiße Blutbild und das Gerinnungssystem wurden durch den Ginkgowirkstoff nicht beeinflusst.

Über die Resorption und Ausscheidung von Flavonoiden liegen verschiedene Untersuchungsergebnisse vor. Übereinstimmend wurde gefunden, daß die Flavonoide nach parenteraler Zufuhr gut und schnell, nach oralen Gaben etwas langsamer aufgenommen, immer aber auch schnell wieder ausgeschieden werden (5, 6, 7, 55). Untersuchungen bei Tieren und Menschen, denen Quercetin und Rutin verabreicht wurde, haben ergeben, daß diese Stoffe resorbiert und zum Teil über den Urin wieder ausgeschieden wurden. Bei anderen Untersuchungen hingegen wurden als Metaboliten des Flavonoid-Abbaues 3,4-Dihydroxy-phenyllessigsäure, m-Hydroxyphenyllessigsäure und Homovanillinsäure bei den Urinalysen gefunden (11, 51). Lang und Weyland (44) konnten

das Vorkommen von 3,4-Dihydroxy-phenyllessigsäure als Abbauprodukt des Rutins und Quercetins bestätigen. Nach ihren Untersuchungen enthalten die Leber und die Niere ein aktives Enzymsystem, das diese Flavonoide unter aeroben Bedingungen abbaut. Bei oraler Gabe oder Injektion selbst großer Dosen von Quercetin wurden nur sehr geringe Mengen unverändert im Urin gefunden. In einer sehr großen Zahl von Tierversuchen haben Peter und Mitarbeiter (55) die Resorption des Ginkgo-Wirkstoffkomplexes sowie der Einzel Flavone untersucht. Der Beweis für die orale Resorption des Ginkgo-Wirkstoffkomplexes und seiner drei Einzelkomponenten Quercetin, Iso-
rhamnetin und Kämpferol wurde durch den Nachweis der unveränderten Flavone im Urin erbracht. Nach oraler Zufuhr von Quercetin allein fand sich Iso-
rhamnetin im Urin; dieses stellt in diesem Fall einen Metaboliten dar, der durch direkte Methylierung des Quercetinmoleküls entsteht. Bemerkenswert ist, daß die zwar kleinen Mengen doch über 12 Stunden zu verfolgen waren.

3. Experimenteller Teil

3.1 Material

Die Messungen der Viskosität wurden ausschließlich mit dem elektronisch arbeitenden Kugelfallviskosimeter von Reis und Müller (58) durchgeführt. Das Kugelfallviskosimeter arbeitet nach dem von Höppler angegebenen Prinzip. Hierbei wird die Fallzeit einer Kugel in der zu messenden Flüssigkeit bestimmt und als Maß für die Viskosität herangezogen. Eine Umrechnung der "Fallzeit" in die Viskositätseinheit "Poise" wäre mit Hilfe einer Eichkurve möglich.

Bei dem verwendeten Gerät laufen alle Vorgänge automatisch ab. Die Fallzeit der Kugel wird dabei fotoelektrisch ermittelt und digital in Einheiten von 20 Millisekunden angezeigt. Die damit erzielte Genauigkeit liegt nach Angaben der Herstellerfirma bei etwa $\pm 2\%$. Das eigentliche Meßgefäß ist in einem gut isolierten Kunststoffblock untergebracht. Der Temperaturbereich erstreckt sich von etwa 0 bis 60° Celsius. Ein eingebautes Thermometer kontrolliert die Temperatur an der Meßstelle und eine Regelautomatik hält die Temperatur der eingestellten Meßflüssigkeit auf etwa 0,2° C konstant. Neben Einzelmessungen sind auch Reihenmessungen in konstanten vorwählbaren Zeitintervallen automatisch durchführbar.

Das Gerät arbeitet mit hoher Schergeschwindigkeit. Sein Vorteil ist, daß es auch Untersuchungen an nicht-antikoagulierte Blut ermöglicht. Sein Nachteil ist, daß nicht mit unterschiedlichen, vor allem niedrigen Schergeschwindigkeiten, die den Verhältnissen in vivo näher kämen, gemessen werden kann.

Zur Blutabnahme wurden Einser-Einmalkanülen und 2 ml Einmalspritzen verwendet. Das Meßgerät des Viskosimeters wurde regelmäßig silikonisiert.

3.2 Methode

Mit Verringerung der Schergeschwindigkeit nimmt die Viskosität erheblich zu. Der Unterschied kann Zehnerpotenzen betragen (41). Da deshalb die in vitro gemessene Viskosität des Venenblutes immer nur eine relative Größe darstellt, wird in den hier vorgelegten Untersuchungen die Viskosität nicht in Centipoise, sondern in Fallzeiteinheiten (FZE) angegeben, die die Kugel jeweils benötigt, um die gleiche Strecke in einer Blutprobe zu durchfallen, wobei eine FZE 20 Millisekunden bedeutet. Es kam im wesentlichen darauf an, zu zeigen, ob Tebonin^R eine Viskositätsverminderung bewirkt.

Alle Messungen mit dem Kugelfallviskosimeter erfolgten unmittelbar am Bett, das zu diesem Zweck im Versuchslabor aufgestellt worden war. Damit war es möglich, zwischen Blutabnahme und Beginn der Messung einen Zeitraum von 60 Sekunden exakt einzuhalten; die Zeit wurde stets mit der Stoppuhr gemessen. Anschließend wurde mit den Messungen begonnen; diese wurden bei einer konstanten Temperatur von 37° C durchgeführt. Sie wurden als Serienmessungen im Zehn-Sekunden-Zeittakt bis zur Gerinnung des Blutes, mindestens jedoch 3 Minuten lang, durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Meßwerte der 2. Minute verwendet. Die Abnahme des Blutes erfolgte aus einer ungestauten Cubitalvene, wobei das Blut schnell und bläschenfrei gewonnen werden mußte. Nach jeder Messung wurde das Gerät sehr sorgfältig gereinigt.

3.3 Versuche

Umfang

Die Untersuchungen wurden in drei Versuchsreihen durchgeführt. Mit Ausnahme einer Frau bei den gefäßgesunden handelte es sich durchwegs um männliche Versuchspersonen.

Die Versuchsreihen an gefäßkranken Versuchspersonen waren als Kurzzeit- und Langzeitversuche angelegt. Bei den Kurzzeitversuchen sollte die Viskositätsänderung während und unmittelbar nach Infusion mit Tebonin^R ermittelt werden (Sofortwirkung), während bei den Langzeitversuchen die Wirkung einer mehr-tägigen Anwendung von Tebonin^R beobachtet werden sollte. Zu Vergleichszwecken wurde eine Kurzzeitversuchsreihe auch mit gefäßgesunden Personen durchgeführt. Die Viskositätsänderungen sollten durch Vergleich mit jeweils 3 unmittelbar vorausgegangenen Leerversuchen (Blutentnahme ohne vorherige Infusion) ermittelt werden.

Versuchsreihe A.

5 gefäßgesunde Personen. Untersucht wurde das Verhalten der Blutviskosität an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Am ersten Tag unter Einfluß einer Gabe von 500 ml physiologischer Kochsalzlösung. Am zweiten Tag, genau 24 Stunden später, nach Infusion der gleichen Menge Flüssigkeit, in der jedoch 10 mg (= 50 ml) des Ginkgo-Wirkstoffes (Tebonin^R) enthalten waren.

Versuchsreihe B.

10 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

Untersuchungen wie bei Versuchsreihe A.

Versuchsreihe C.

10 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

Untersucht wurde das Verhalten der Blutviskosität über einen Zeitraum von 6 aufeinanderfolgenden Tagen, wobei am 1. und 6. Beobachtungstag Untersuchungen wie bei Versuchsreihe A. durchgeführt wurden. Am 2. mit 5. Tag erhielten die Patienten jeweils eine Infusion wie am 2. Versuchstag der Versuchsreihe A., also 500 ml physiologische Kochsalzlösung, in der 10 mg (= 50 ml) des Ginkgo-Wirkstoffes (Tebo-nin^R) enthalten waren; Blutabnahmen wurden an diesen Tagen nicht durchgeführt. Sowohl die Infusionen, als auch die Untersuchungen selbst wurden stets zur gleichen Tageszeit durchgeführt.

Für alle Versuchsreihen gemeinsam traf zu, daß die Versuchspersonen zu Fuß in das Versuchslabor kamen und hierzu eine Treppe benutzten. Mit den Versuchen wurde unmittelbar nach Eintreffen der Versuchspersonen begonnen.

Zeitlicher Ablauf

Jeweils vor Beginn der Infusionen wurden im Abstand von 20 Minuten drei Viskositätsbestimmungen durchgeführt (Leerversuche). Zwischen den Blutentnahmen haben die Versuchspersonen ruhig gelegen.

20 Minuten nach der 3. Blutabnahme wurde die Infusion angelegt. 30 Minuten nach Beginn der Infusion wurde erneut Blut abgenommen und die Viskositätsbestimmung durchgeführt. Weitere Blutentnahmen und Messungen wurden bei Beendigung der Infusion (= 45 Minuten nach Infusionsbeginn) und 30 Minuten nach Beendigung der Infusion durchgeführt. Die Zeitabstände wurden genau eingehalten.

3.4

Ergebnisse

Die Meßwerte sind in Tabellenform und in Übersichtskurven dargestellt. Die angegebenen Werte stellen das arithmetische Mittel aus 6 Einzelwerten einer Minute dar. Der Meßwert wird als FZE (= Fallzeiteinheit) angegeben; 1 FZE = 20 Millisekunden.

Die einzelnen Messungen wurden mit römischen Ziffern wie folgt numeriert:

I, II, III	= Leerversuche	}	1. Untersuchungstag
IV, V, VI	= NaCl-Infusion		
VII, VIII, IX	= Leerversuche	}	2. oder 6. Untersuchungstag
X, XI, XII	= Tebonin/NaCl-Infusion		

Zur Berechnung des v.H.-Satzes der Viskositätsänderungen wurde aus den in der Diskussion unter Pkt. 3.5 näher beschriebenen Gründen die Mittelwerte des II. und III. sowie des VIII. und IX. Leerversuches als Ausgangswert (= 100) zugrundegelegt.

Die NaCl-Infusionen vom 1. Versuchstag werden in den Übersichtskurven als NaCl bezeichnet; die Infusionen mit NaCl, in dem Tebonin enthalten war, werden als Tebonin/NaCl bezeichnet.

Versuchsreihe A.

1. Untersuchungstag

Versuchs- person	Leerwerte				NaCl-Infusion		
	FZE			Mittel- wert	FZE		
	I	II	III		IV	V	VI
1	28,67	28,83	28,67	28,75	25,83	26,17	26,00
2	33,50	33,67	33,50	33,59	32,33	32,17	33,50
3	25,17	24,50	25,33	24,92	22,83	23,17	23,17
4	26,33	26,17	26,17	26,17	23,17	26,50	26,67
5	32,17	32,00	32,17	32,09	32,00	29,67	31,17

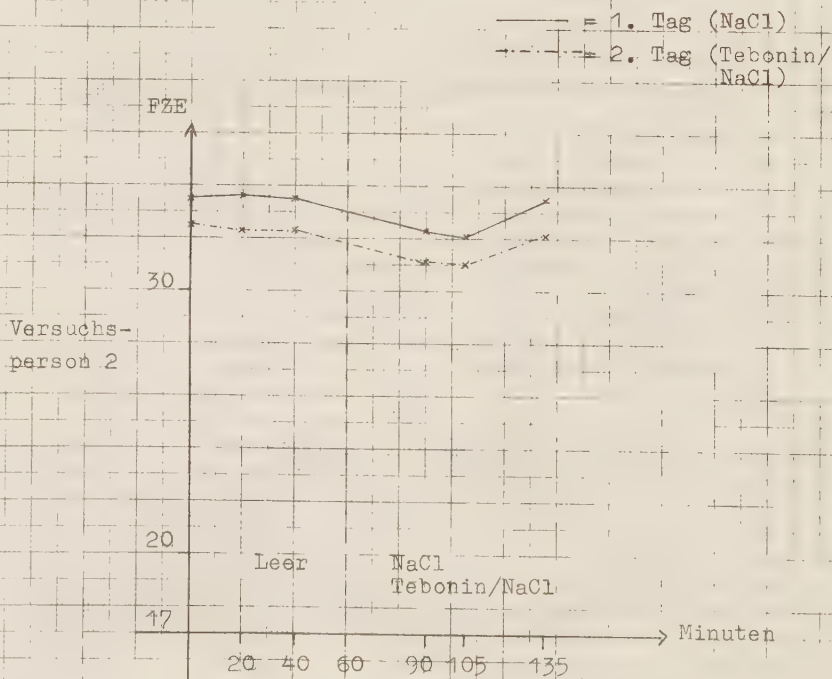
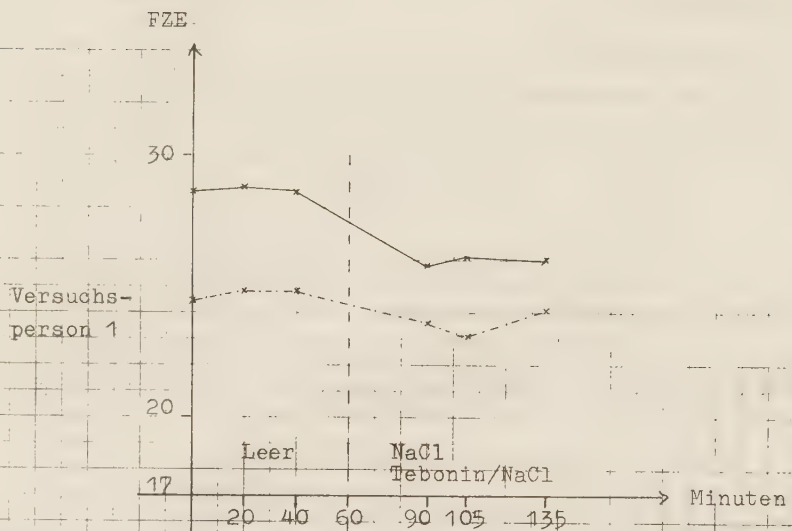
2. Untersuchungstag

Versuchs- person	Leerwerte				Tebonin/NaCl		
	FZE			Mittel- wert	FZE		
	VII	VIII	IX		X	XI	XII
1	24,50	24,83	24,83	24,83	23,67	23,17	24,17
2	32,50	32,33	32,33	32,33	31,17	31,00	32,17
3	24,33	24,00	24,17	24,09	18,17	21,00	23,33
4	31,33	31,17	31,17	31,17	25,33	24,33	28,83
5	32,67	32,67	32,67	32,67	29,33	29,17	30,17

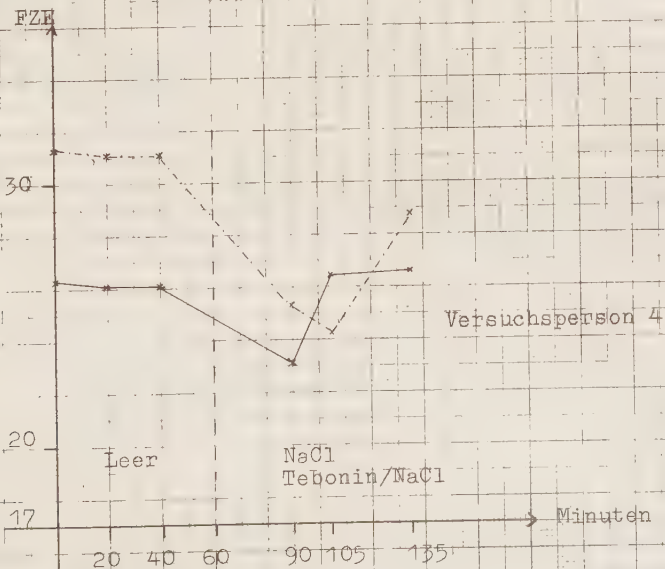
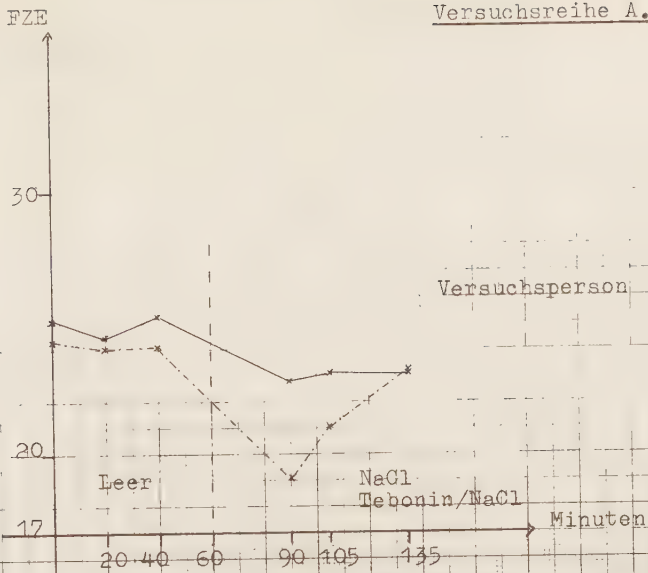
Prozentuale Veränderung gegenüber dem Mittelwert des jeweiligen Leerversuchs

Versuchs- person	NaCl			Tebonin/NaCl		
	IV	V	VI	X	XI	XII
	%	%	%	%	%	%
1	-10,2	- 9,0	- 9,6	- 4,7	- 6,7	- 2,7
2	- 3,8	- 4,2	- 0,3	- 3,6	- 4,1	- 0,5
3	- 8,4	- 7,0	- 7,0	-24,6	-12,8	- 3,2
4	-11,5	+ 1,3	+ 1,9	-18,7	-21,9	- 7,5
5	- 0,3	- 7,5	- 2,9	-10,2	-10,7	- 7,7

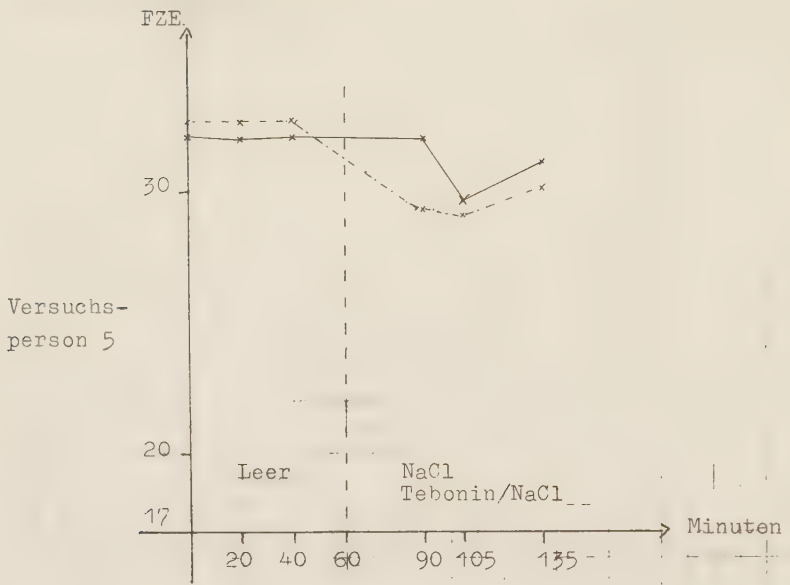
Versuchsreihe A.



Versuchsreihe A.



Versuchsreihe A.



—+— = 1. Tag (NaCl)
-x- = 2. Tag (Tebonin/
NaCl)

Versuchsreihe B.

1. Untersuchungstag

Versuchs- person	Leerversuche				NaCl-Infusion		
	FZE			Mittel- wert	FZE		
	I	II	III		IV	V	VI
1	34,00	33,83	33,67	33,75	31,33	31,17	30,83
2	38,50	38,00	38,17	38,09	33,50	35,67	36,67
3	20,83	19,83	20,00	19,92	17,67	17,67	17,67
4	35,17	35,00	34,67	34,84	29,67	30,67	32,17
5	34,50	32,67	32,50	32,59	29,00	27,67	29,33
6	32,17	30,67	30,50	30,59	30,17	30,50	30,00
7	29,17	28,33	28,17	28,25	27,83	27,17	28,33
8	30,17	29,17	29,50	29,34	28,67	27,00	29,00
9	26,50	26,33	26,33	26,33	26,50	26,17	26,33
10	30,17	29,83	29,67	29,75	27,00	28,67	29,67

2. Untersuchungstag

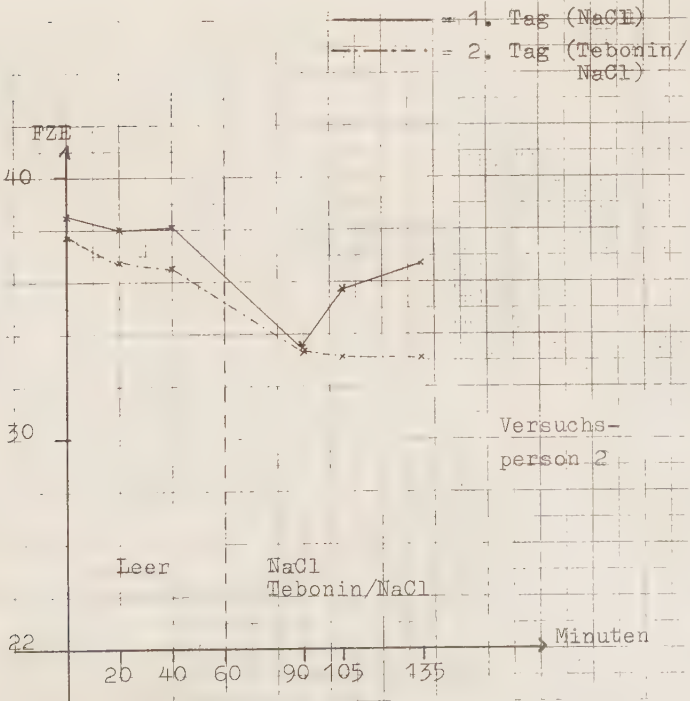
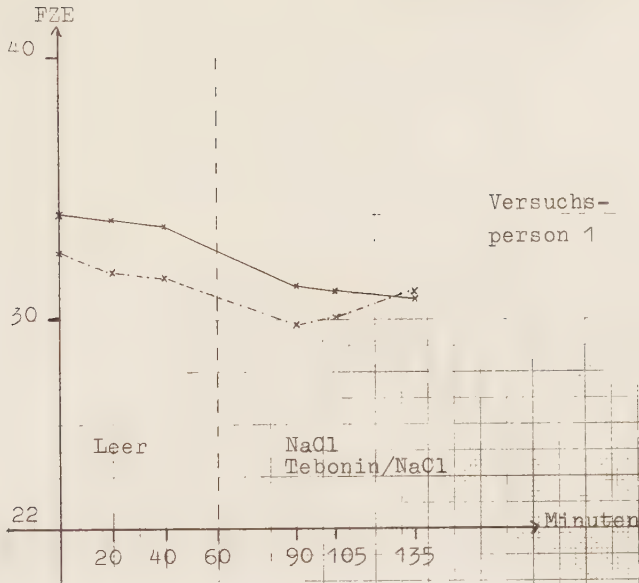
Versuchs- person	Leerversuche				Tebonin/NaCl		
	FZE			Mittel- wert	FZE		
	VII	VIII	IX		X	XI	XII
1	32,50	31,83	31,67	31,75	29,83	30,17	31,17
2	37,67	36,67	36,50	36,59	33,33	33,17	33,17
3	20,17	20,00	20,00	20,00	17,00	17,17	18,33
4	32,50	30,17	30,33	30,25	30,33	29,17	29,83
5	33,00	30,83	30,67	30,75	28,33	28,17	28,83
6	34,67	32,83	32,33	32,58	30,67	30,83	31,83
7	30,67	28,33	28,17	28,25	25,67	27,50	28,83
8	29,83	29,83	29,67	29,75	28,67	29,17	29,67
9	30,67	29,83	29,33	29,58	28,00	28,17	29,00
10	35,67	34,67	34,67	34,67	31,00	31,33	32,67

Fortsetzung Versuchsreihe B.

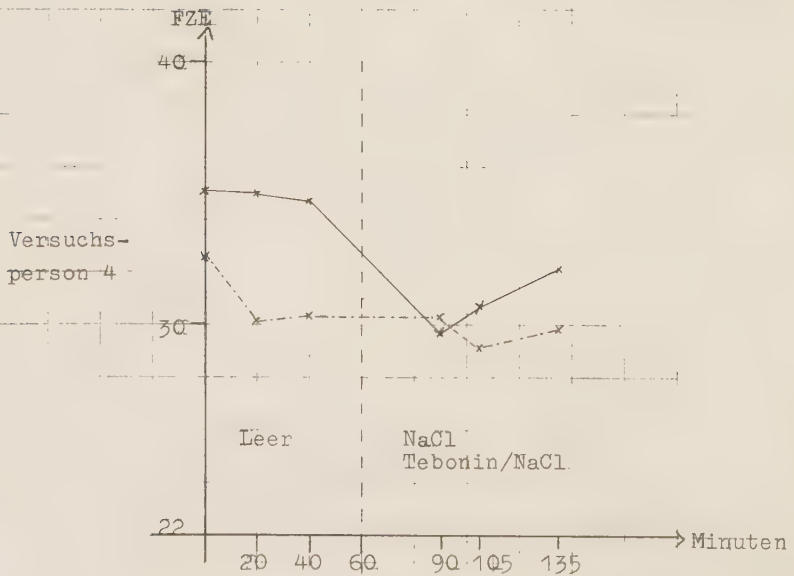
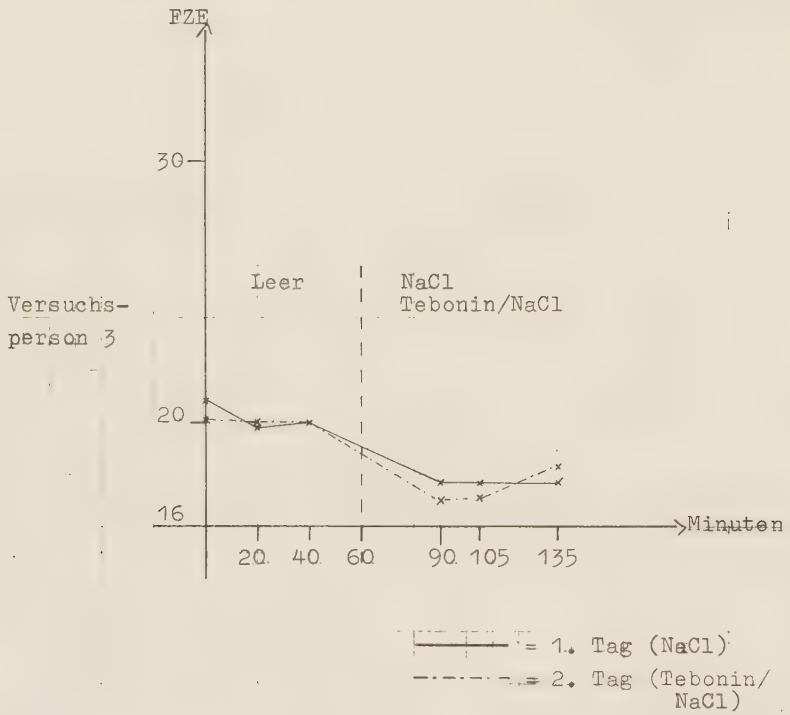
Prozentuale Veränderung gegenüber dem Mittelwert des jeweiligen Leerversuchs

Versuchs- person	NaCl			Tebonin/NaCl		
	IV %	V %	VI %	X %	XI %	XII %
1	- 7,2	- 7,6	- 8,7	- 6,1	- 5,0	- 1,8
2	-12,1	- 6,4	- 3,7	- 8,9	- 9,4	- 9,4
3	-11,3	-11,3	-11,3	-15,0	-14,2	- 8,4
4	-14,8	-12,0	- 7,7	+ 0,3	- 3,6	- 1,4
5	-11,0	-15,1	-10,0	- 7,9	- 8,4	- 6,2
6	- 1,4	- 0,3	- 1,9	- 5,9	- 5,4	- 2,3
7	- 1,5	- 3,8	+ 0,3	- 9,1	- 2,7	+ 2,1
8	- 2,3	- 8,0	- 1,2	- 3,6	- 2,0	- 0,3
9	+ 0,7	- 0,6	0,0	- 5,3	- 4,8	- 2,0
10	- 9,2	- 3,6	- 0,3	-10,6	- 9,6	- 5,8

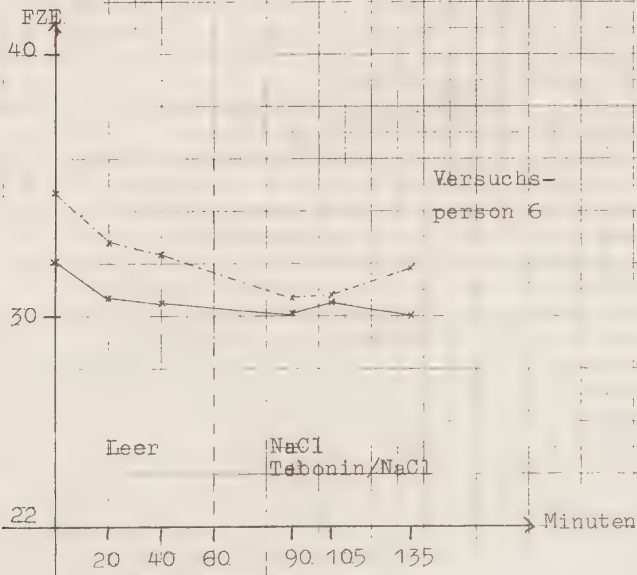
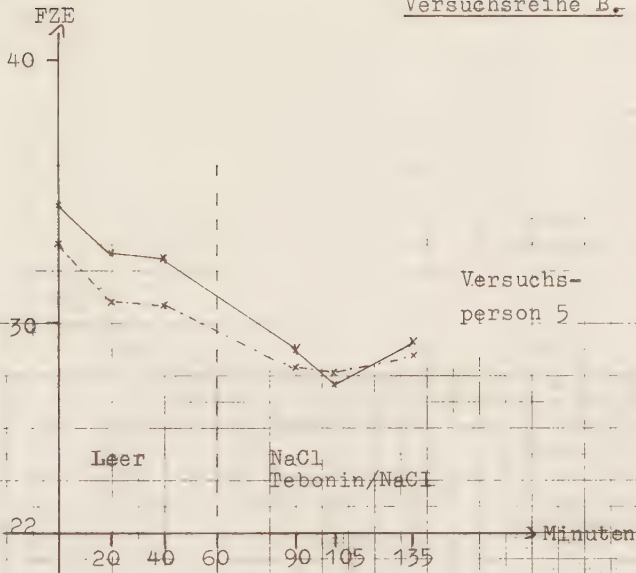
Versuchsreihe B.



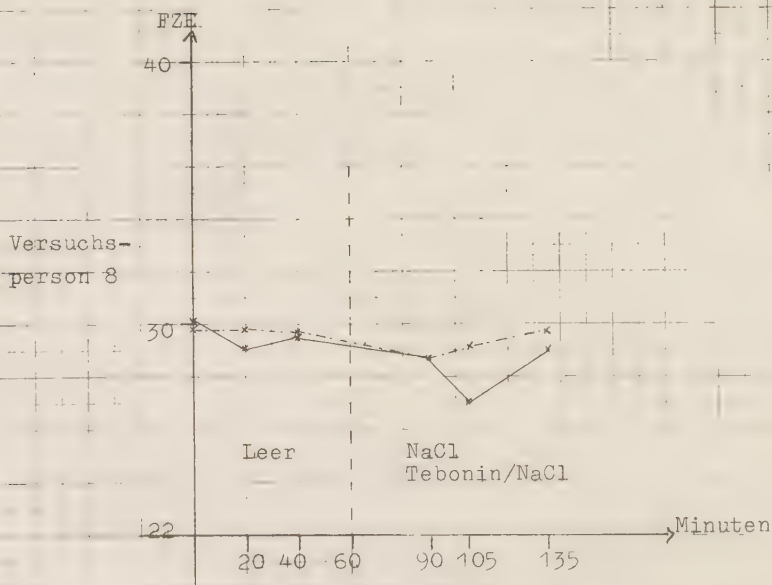
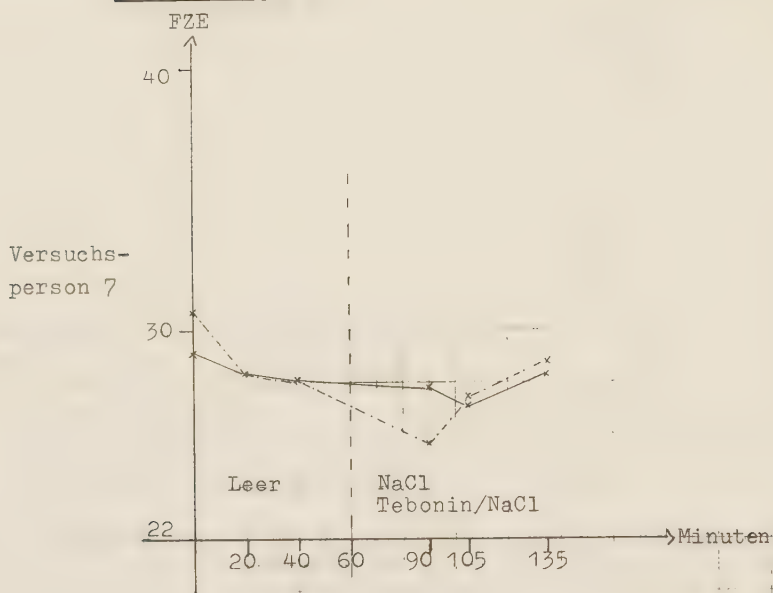
Versuchsreihe B.



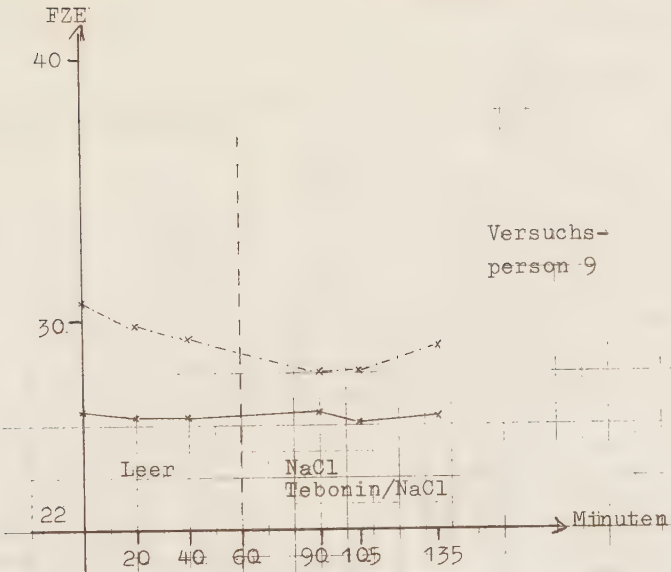
Versuchsreihe B.



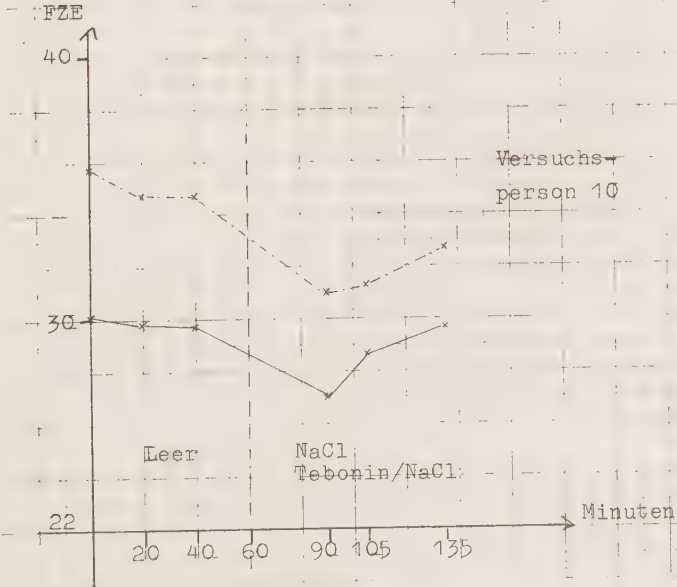
Versuchsreihe B.



Versuchsreihe B.



— = 1. Tag (NaCl)
 - - - = 2. Tag (Tebonin/NaCl)



Versuchsreihe C.

1. Untersuchungstag

Versuchs- person	Leerversuche				NaCl-Infusion		
	FZE			Mittel- wert II+III	FZE		
	I	II	III		IV	V	VI
1	30,33	30,33	30,16	30,25	27,83	29,33	29,17
2	31,17	30,83	30,67	30,75	28,33	27,83	28,50
3	29,50	29,33	29,17	29,25	27,83	27,83	29,00
4	32,17	30,17	30,00	30,09	28,00	27,83	29,67
5	28,17	28,00	28,00	28,00	26,83	26,17	26,83
6	29,83	28,67	28,33	28,50	26,83	25,83	25,83
7	30,83	27,33	27,50	27,42	26,33	26,00	26,87
8	30,17	30,17	30,00	30,09	29,17	28,17	29,83
9	31,17	30,17	30,00	30,09	29,33	30,00	30,17
10	39,83	38,50	38,67	38,59	34,00	35,00	34,17

6. Untersuchungstag

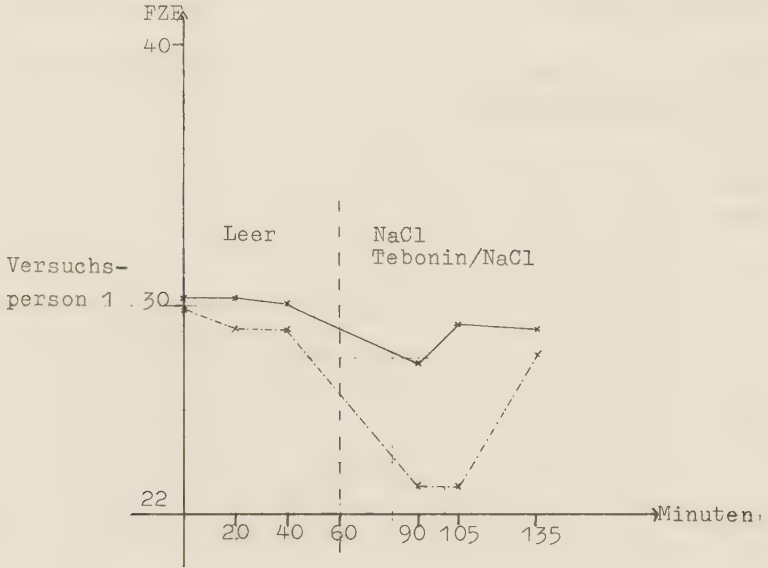
Versuchs- person	Leerversuche				Tebonin/NaCl		
	FZE			Mittel- wert VIII+IX	FZE		
	VII	VIII	IX		X	XI	XII
1	29,83	29,17	29,17	29,17	23,17	23,17	28,17
2	28,33	27,83	27,67	27,75	25,00	25,33	26,17
3	29,83	29,33	28,83	29,08	26,17	25,67	27,33
4	26,83	24,83	24,83	24,83	24,00	23,17	24,17
5	26,17	25,83	25,83	25,83	25,00	24,17	25,83
6	27,83	27,00	26,67	26,84	25,17	25,17	26,00
7	29,50	26,67	26,83	26,75	26,17	26,33	26,75
8	29,83	29,67	29,67	29,67	28,33	29,17	29,83
9	31,67	31,17	31,17	31,17	30,83	29,50	30,17
10	35,67	34,17	34,17	34,17	33,00	32,50	32,17

Fortsetzung Versuchsreihe C.

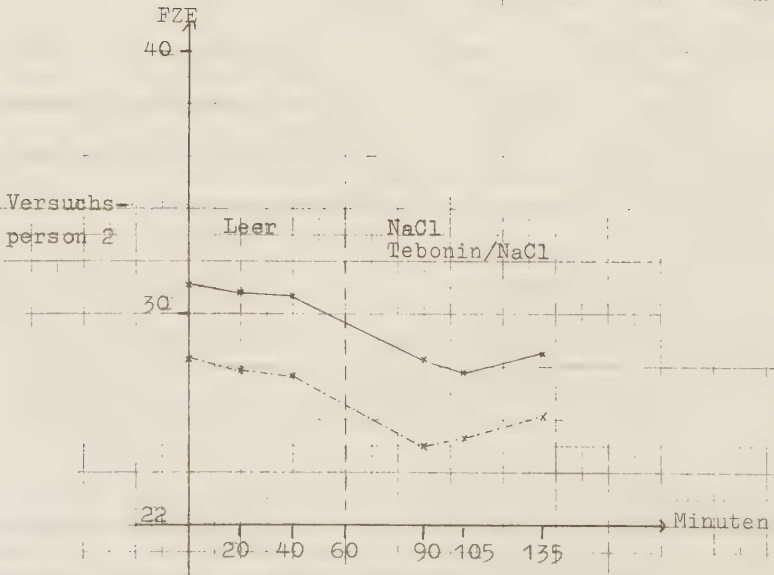
Prozentuale Veränderung gegenüber dem Mittelwert des jeweiligen Leerversuchs

Versuchs- person	NaCl			Tebonin/NaCl		
	IV	V	VI	X	XI	XII
	%	%	%	%	%	%
1	- 8,0	- 3,0	- 3,5	-20,6	-20,6	- 3,4
2	- 7,9	- 9,5	- 7,3	- 9,9	- 8,7	- 5,7
3	- 4,9	- 4,9	- 0,9	-10,0	-11,7	- 6,0
4	- 7,0	- 7,5	- 1,4	- 3,3	- 6,7	- 2,7
5	- 4,2	- 6,5	- 4,2	- 3,2	- 6,4	0,0
6	- 5,9	- 9,4	- 9,4	- 6,2	- 6,2	- 3,1
7	- 4,0	- 5,2	- 2,0	- 2,2	- 1,6	- 0,0
8	- 3,1	- 6,4	- 0,9	- 4,5	- 1,7	+ 0,5
9	- 2,5	- 0,3	+ 0,3	- 1,1	- 5,4	- 3,2
10	-11,9	- 9,3	-11,5	- 3,4	- 4,9	- 5,9

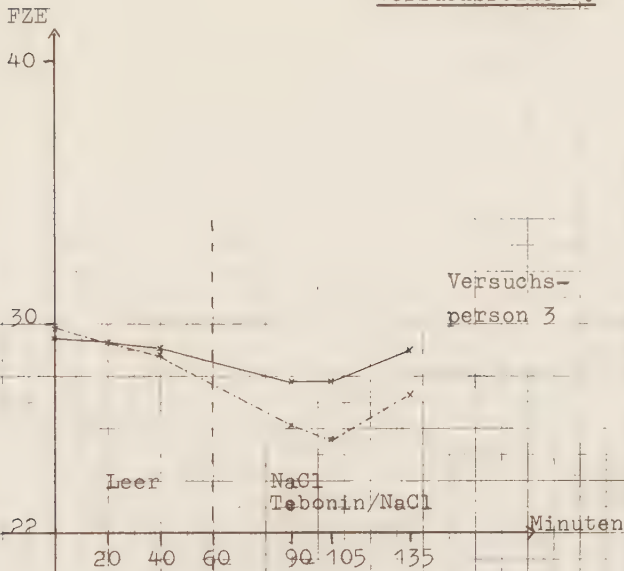
Versuchsreihe C.



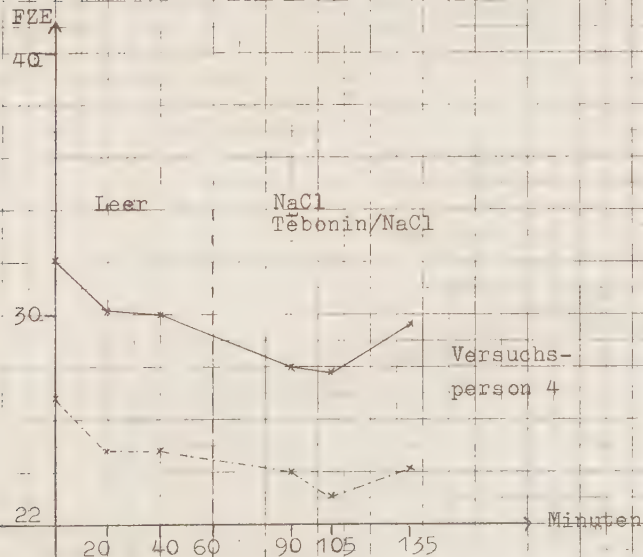
— = 1. Tag (NaCl)
- - - = 6. Tag (Tebonin/
NaCl)



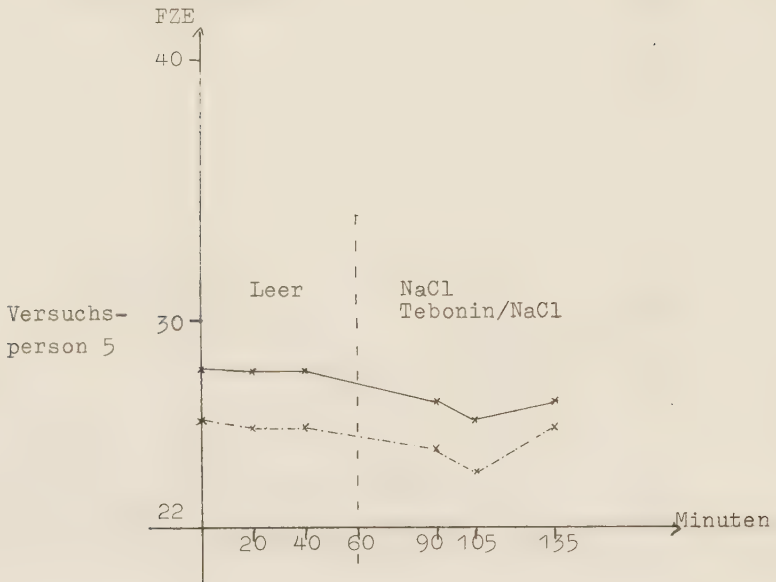
Versuchsreihe C.



— x — = 1. Tag (NaCl)
 - - - x - - - = 6. Tag (Tebonin/
 NaCl)

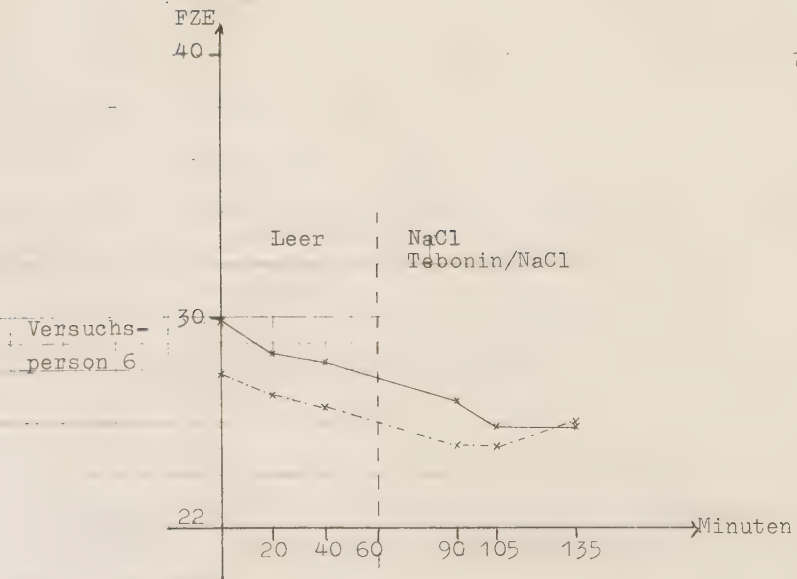


Versuchsreihe C.

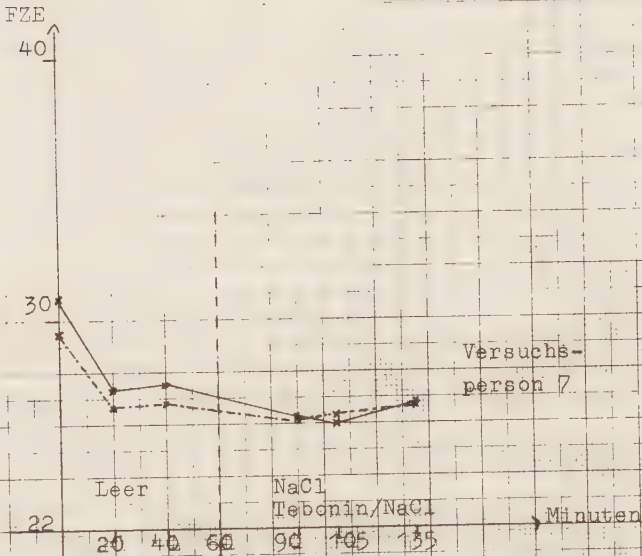


— = 1. Tag (NaCl)

- - - = 6. Tag (Tebonin/
NaCl)

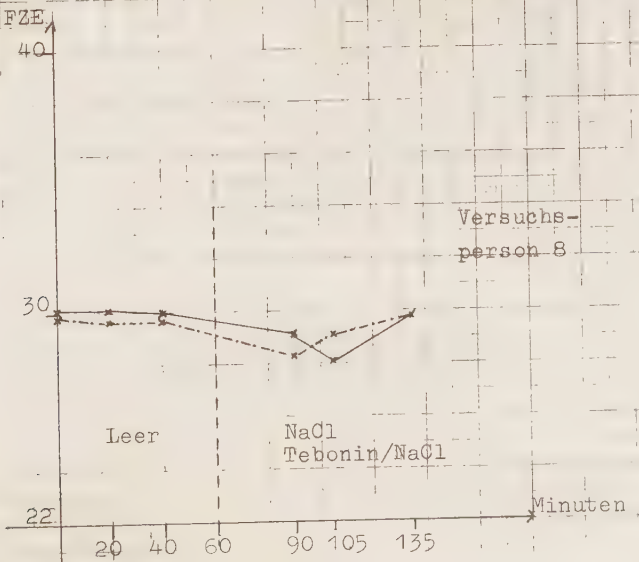


Versuchsreihe C.

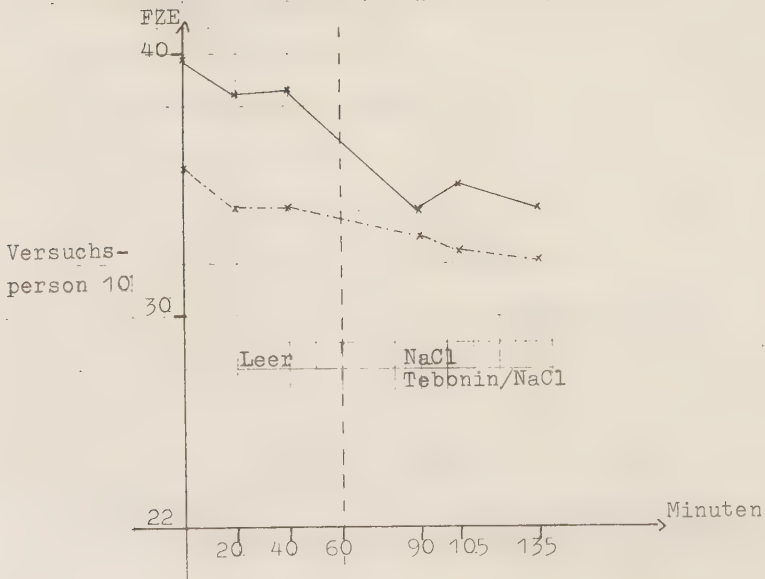
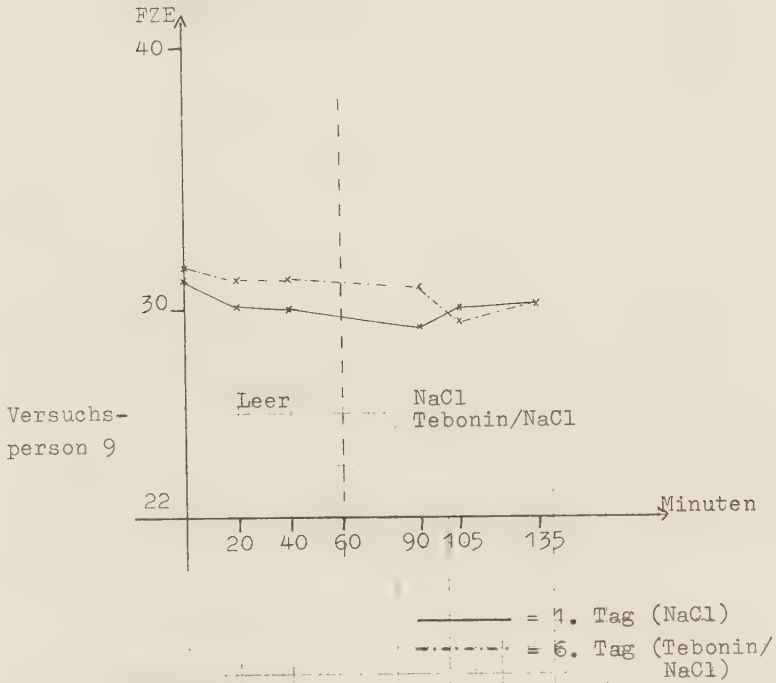


= 1. Tag (NaCl)

= 6. Tag (Tebonin/NaCl)



Versuchsreihe C.



4. Diskussion

In der konservativen Therapie arterieller Verschußkrankheiten werden mit Tebonin^R, einem Wirkstoffkomplex aus Ginkgo biloba L., günstige Therapieerfolge erzielt. Man vermutet, daß dies auch auf einen viskositätssenkenden Mechanismus dieses Wirkstoffes zurückzuführen ist. Ein Nachweis für diese Vermutung wäre klinisch bedeutsam.

Die Problematik, Viskositätsänderungen des Blutes sicher nachzuweisen, ist bekannt. Dintenfass (17) stellte fest, daß die Zeit der Rückbildung von Viskositätsänderungen von Mikrosekunden bis Stunden dauern kann. Hinzu kommt, daß das Blut in den verschiedenen Gefäßabschnitten unterschiedlichen Bedingungen unterworfen ist und dementsprechend in den einzelnen Bereichen eine unterschiedliche Viskosität aufweist. Von Bedeutung ist auch, aus welchem Gefäßabschnitt Blut untersucht wird. Die in vitro gemessene Viskosität des Venenblutes stellt immer nur eine relative Größe dar (41). Wie schon erwähnt, wurde daher darauf verzichtet, die in Fallzeiteinheiten (von je 20 Millisekunden) aufgezeichneten Werte in Centipoise umzurechnen. Die ermittelten Viskositätsänderungen wurden zusätzlich in % des jeweiligen Ausgangswertes angegeben und sind damit, unabhängig von den individuell variierenden Ausgangswerten, untereinander besser vergleichbar.

Bei Betrachtung des jeweils 1. Leerwertes fiel auf, daß hier die Viskosität, insbesondere in den Versuchsreihen B und C, erhöht war. Wie unter

Pkt. 2.1.3.1 ausgeführt, kann sich die Viskosität auch ohne medikamentöse Beeinflussung, allein durch körperliche Arbeit verändern. Eine mögliche Erklärung für den abweichenden 1. Leerwert wäre demnach der Umstand, daß die Versuchspersonen alle zu Fuß über eine Treppe in das Versuchslabor kamen; andere Gründe, z.B. psychischer Art, sind denkbar. Um bei der Bewertung der Ergebnisse eine Verfälschung durch diesen abweichenden Wert auszuschließen, wurde er bei den weiteren Berechnungen außer acht gelassen. Als Ausgangswert wurde der Mittelwert des jeweils 2. und 3. Leerversuchs verwendet.

Bei der Auswertung wurden aufgrund der vom Hersteller des Kugelfallviskosimeters angegebenen Meßgenauigkeit von $\pm 2\%$, Viskositätsänderungen dieser Größenordnung vernachlässigt.

Bei der Versuchsreihe A kam es durch die NaCl-Infusion in der Tendenz zu einem Viskositätsabfall während und unmittelbar nach Ende der Infusion. 30 Minuten nach Infusionsende war bei 3 Personen noch eine Viskositätsminderung zwischen 2,9 und 9,6 % festzustellen; bei 2 Personen waren keine nennenswerten Änderungen mehr festzustellen.

Der Viskositätsabfall dürfte auf einen unterschiedlich lange andauernden Verdünnungseffekt des NaCl zurückzuführen sein, was physikalisch zu erklären ist. Die Verdünnung der gesamten intravasalen Flüssigkeitsmenge führt zu einer Verminderung des Hämatokrits. Da der Gehalt an roten Blutkörperchen die Gesamtblutviskosität beeinflusst, dürfte die Verminderung des Hämatokrits nach Infusion von NaCl die Hauptursache der Viskositätsvermindierungen darstellen (9, 68). Auch Felix und Bremer (31)

haben in Tierversuchen den Verdünnungseffekt des NaCl nachgewiesen.

Bei der Infusion von Tebonin/NaCl kann ein gleicher Effekt vermutet werden, da 30 Minuten nach Infusionsende bei 4 Personen mit Viskositätsverminderungen zwischen 2,7 bis 7,7 % keine größere Verminderung als beim NaCl festzustellen war.

1 Person wies auch hier keine nennenswerte Viskositätsveränderung mehr auf. Bei 3 Personen war der Viskositätsabfall während und am Ende der Infusion mit Tebonin/NaCl jedoch größer als beim NaCl.

Bei der Versuchsreihe B ergaben sich keine neuen Gesichtspunkte für die Wirkung von NaCl. Auch hier hatten 30 Minuten nach Infusionsende 5 Personen praktisch wieder die Ausgangsviskosität erreicht; bei den übrigen 5 Personen betrug die Viskositätsverminderung zwischen 3,7 und 11,3 %. Bei den Tebonin/NaCl-Infusionen waren auch hier 30 Minuten nach Infusionsende bei 5 Personen noch Viskositätsminderungen festzustellen; diese lagen zwischen 2,3 und 9,4 %; 5 Personen hatten den Ausgangswert nahezu erreicht. Auffällige Abweichungen während und bei Beendigung der Infusion haben sich im Vergleich zum NaCl nicht ergeben.

Bei der Versuchsreihe C ergab sich für den 1. Meßtag ein ähnliches Bild. 30 Minuten nach Infusionsende mit NaCl hatten 5 Personen eine um 3,5 bis 11,5 % erniedrigte Viskosität; 5 Personen hatten den Ausgangswert in etwa wieder erreicht.

In dieser Versuchsreihe wurde die Tebonin/NaCl-Wirkung am 6. Versuchstag, also nach der 5. Infusion mit Tebonin/NaCl gemessen. Bei 9 Patienten

war der Durchschnittsleerwert, teilweise jedoch nur geringfügig niedriger als am 1. Versuchstag. 30 Minuten nach Infusionsende hatten 7 Personen eine zwischen 2,7 und 6,0 % erniedrigte Viskosität, 3 Personen keine Veränderung. Da es sich hier um einen Langzeitversuch handelte, wurde auch die Abweichung gegenüber dem 1. Leerversuch vom 1. Tag verglichen. Hier zeigte sich, daß bei 8 Personen eine Viskositätsminderung zwischen 2,4 und 19,7 % eingetreten war, bei 2 Personen keine Veränderung. Berücksichtigt man, daß der Trägerstoff NaCl ebenfalls über 5 Tage wirken konnte, so erscheint es notwendig, den am 1. Tag nachgewiesenen Verdünnungseffekt von NaCl zu berücksichtigen. Dadurch reduziert sich ein möglicher Langzeiteffekt von Tebonin auf eine Viskositätsminderung bei 6 Personen mit Werten zwischen 3,3 und 18,3 %, wobei 18,3 % einen einzelnen, stark aus dem Rahmen fallenden Wert darstellt. Die Viskositätsänderungen liegen damit deutlich unter 10 %.

Bewertet man die Meßgenauigkeit von ± 2 %, so muß insgesamt festgestellt werden, daß bei diesen Versuchen eine therapeutisch bedeutsame viskositätssenkende Wirkung des Tebonin^R nicht sicher nachgewiesen werden konnte. Es ist hierbei zu beachten, daß bei der Versuchsreihe C eine Vergleichsreihe mit NaCl über 5 Tage hinweg nicht durchgeführt wurde. .

5. Zusammenfassung

Es wurde untersucht, ob ein Ginkgo biloba Wirkstoffkomplex (Tebonin^R) eine viskositätssenkende Wirkung hat.

Die Untersuchungen wurden bei 5 gesunden und 2 Gruppen von je 10 gefäßkranken Personen durchgeführt. Am 1. Versuchstag wurde die Viskositätsänderung nach Infusion von 500 ml NaCl gemessen. Bei den 5 gesunden und 10 gefäßkranken Personen wurde am darauffolgenden Tag die Viskositätsänderung nach Infusion von 500 ml NaCl in dem 10 mg (= 50 ml) Tebonin enthalten waren, gemessen. 10 Gefäßkranke erhielten die gleiche Tebonin-Infusion an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Am letzten Tag (= 6. Versuchstag) wurde die Viskositätsänderung gemessen. Die Messungen erfolgten mit einem Kugelfallviskosimeter. Der Nachweis für eine viskositätssenkende Wirkung von Tebonin konnte nicht erbracht werden, da die festgestellte Viskositätssenkung auf den Verdünnungseffekt des NaCl zurückgeführt wird.

6. Literaturverzeichnis

- (1) ABDERHALDEN R.: Vitamine, Hormone, Fermente, Schwabe, Basel (1953).
- (2) ARMENTANO, L., BENSATH, A., BERES, T.,
RUSZYNAK, S., SZENT-GYÖRGYI, A.: Über
den Einfluß von Substanzen der Flavon-
gruppe auf die Permeabilität der Kapil-
laren. V.PI, Dtsch. med. Wschr. 62,
1325-1328 (1976).
- (3) BEIER, W.: Biophysik. Eine Einführung in die
physik. Analyse biol. Strukturen u. Vor-
gänge. Leipzig, Thieme (1962).
- (4) BIRCHER, M.: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 182,
1 (1920)
- (5) BÖHM, K.: Eine Monographie über Flavonoide,
Arzneimittelforsch. 9, 539, 647, 778
(1959).
- (6) BÖHM, K.: Eine Monographie über Flavonoide.
Arzneimittelforsch. 10, 54, 139, 188,
468, 547 (1960)
- (7) BÖHM, K.: Die Flavonoide. Editio Cantor,
Aulendorf (1967).
- (8) BOLLINGER, A., LÜTHI, E.: Zur rheologischen
Bedeutung der Vollblutviskosität.
Zbl. Phlebol. 6, 4-11 (1967).
- (9) BOLLINGER, A., LÜTHI, E., JENNY, E.: Voll-
blutviskosität bei verschiedenen Scher-
geschwindigkeiten u. ihre Beeinflussung
durch niedermolekulares Dextran. Klin.
Wschr. 45, 939-943 (1967).

- (10) BOLLINGER, A.: Bedeutung biophysik. Faktoren im venösen Kreislauf. Zbl. Phlebol. 7, 16-23 (1968)
- (11) BOOTH, A.N., MURRAY, C.W., JONES, F.T., DE EDS, F.: J. Biol. Chem. 223, 251 (1956)
- (12) BORN, G., ET AL.: The Aggregation of Blood Particles. J. Physiol. 168, 178-195 (1963).
- (13) BREDDIN, K.: Über die gesteigerte Thrombocyten-agglutination bei Gefäßkrankheiten. Schweizerische Med. Wschr. Nr. 20, Bd. 95, 655-660 (1965).
- (14) BREDDIN, K.: Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen u. Gefäßkrankheiten. Schattauer, Stuttgart (1968).
- (15) CHIEN, S., USAMI, S., TAYLOR, H.M., LUNDBERG, J.L., GREGERSEN, M.J.: Effects of haematocrit and plasmaproteins on human blood rheology at low shear rates. J. apl. Physiol. 21, 81 (1966).
- (16) CHIEN, S., USAMI, S., DELLENBECK, R.J., GREGERSEN, M.J.: Zitat nach EHRLY, A.M., Therapie chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheiten mit dem Schlangengift-Enzym Arwin. Med. Welt, Stuttg, 26, 446 -455 (1975).
- (17) DINTENPASS, L.: Fluidity (internal viscosity) of the Erythrocyte a. its Role in Physiology a. Pathology of Circulation. Haematologia 2, 19 (1968).
- (18) EHRINGER, H., DUDCZAK, R., LECHNER, K.: Therapeutische Defibrinierung mit Ancrod. Dtsch. med. Wschr. 98, 2298-2304 Nr. 48 (1973).

- (19) EHRLY, A.M., MÜLLER, H.E.: Aggregation u. Desaggregation von Erythrozyten. Acta haemat. 36, 323 (1966).
- (20) EHRLY, A.M.: Wirkung von niedermolekularem Dextran auf Erythrozytenaggregate beim Sludge-Phänomen. Med. Klin. 61, 989 (1966).
- (21) EHRLY, A.M.: Reduction in blood viscosity at low rates of shear by surface active substances: A new hemorheologic phenomenon. Biorheology 5, 209 (1968).
- (22) EHRLY, A.M.: Untersuchungen üb. die Senkung der Strukturviskosität menschlichen Blutes im Hinblick auf die Therapie angiologischer Erkrankungen unter besond. Berücksichtigung der Blutlipide. Habilitationsschrift, Ffm (1969).
- (23) EHRLY, A.M.: Disaggregation of erythrocyteaggregates. 6th Europ. Conf. Microcirculation. Aalborg 1970, p. 52, Karger, Basel (1971).
- (24) EHRLY, A.M.: Diskussionsbeitrag bei SCHOOP, W., Pathophysiologie der arteriellen Durchblutungsstörungen. Therapiewoche, 5/6, Sonderdruck, 52, Verlag G. Brauer (1972).
- (25) EHRLY, A.M., JUNG, H.J.: Verbesserung der Fließeigenschaften menschl. Blutes durch subcutane Applikation von Arwin. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 79, 1397-1400 (1973).
- (26) EHRLY, A.M.: Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes: Ein neues Prinzip zur medikamentösen Therapie chron. peripherer art. Durchblutungsstörungen. VASA, Suppl 1, 1-18 (1973).

- (27) FAHRAEUS, R.: Die Strömungsverhältnisse und die Verteilung der Blutzellen im Gefäßsystem. Klin. Wschr., 7. Jahrg. Nr. 3 100-106 (1928).
- (28) FAHRAEUS, R.: The suspensionstability of the blood. Physiol. Rev. 9, 241 (1929).
- (29) FAHRAEUS, R., LINDQUIST, T.: Viscosity of Blood in Narrow Capillary Tubes. Amer. f. Physiol. 96, 562 (1931).
- (30) FAHRAEUS, R.: Zellgehalt u. Strömungswiderstand in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems. Dtsch. med. Wschr. 86, 2266-2272 (1961).
- (31) FELIX, W., BREMER, F.W.: Kreislaufwirkungen isotoner Kochsalzlösung (Verdünnungseffekt). Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 246, 421-436 (1964).
- (32) FISEL, J.: Kämpferol, Quercetin u. Isorhamnetin aus grünen Blättern von Ginkgo biloba L. Naturwissenschaften 52, 592 (1965).
- (33) FUNG, Y. C.: Theoretical consideration of the elastisity of red cells, and small blood vessels. Fed. Proc. 25, 1061 (1966).
- (34) FUNG, Y.C., ZWEIFACH, B.W., INTAGLIETTA, M.: Elastic environment of the capillary bed. Circ. Res. 19, 441 (1966).
- (35) GÄBLER H.: Ginkgo biloba L. im Blickpunkt der Forschung. Der dtsch. Apotheker (Sonderdruck) 18 (1966).
- (36) GÄBLER, H., HERZ, W., TRUNZLER, G.: Aktuelle Phytotherapie der Gefäßkrankheiten mit Tebonin. Therapiewoche 17, 51, 2129 (1967).

- (37) GEIGER, H., BECKMANN, S.: Über das Vorkommen von Rutin u. Kämpferol- β -rhamnoglucosid in Ginkgo biloba L. Z. Naturforschg. 206, 1139-1140 (1963).
- (38) HARDERS, H.: Neue Beobachtungen zum Diätfehler. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 62, 499 (1956) u. 62, 513 (1956).
- (39) HESS, H.: Die Wirkungen von Adenylverbindungen auf die Durchblutung des ruhenden Skelettmuskels des Menschen. Klin. Wschr. 33, 525 (1955).
- (40) HESS, H.: Die obliterierenden Gefäßerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der arteriellen Durchblutungsstörungen. Urban u. Schwarzenberg, Mchn/Berlin (1959).
- (41) HESS, H.: Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien. Fortschr. Med. 20-21 u. 24, 833-838, 923-928 (1970).
- (42) KARNIS, A., GOLDSMITH, H.L.: Axial Migration of Particles in Poiseuille Flow. Nature (London) 200, 159 (1963).
- (43) KENSELY, M.H.: Intravascular erythrocyte aggregation (Blood sludge). J. Handbook of physiology, Sect. 2, Vol III pp 2249-2292. Ed. W.F. Hamilton and P. Dow Washington D.C. (1965).
- (44) LANG, K., WEYLAND, H.: Über den Stoffwechsel des Rutins und Quercetins. Biochem. Zeitschr. 327, 109 (1955).
- (45) LEUTNER, R.: Statistische Untersuchungen zum Herzinfarkt. Ärztl. Praxis 30, S. 1759 u. 1779-1785 (1969).
- (46) LIEBESNY, P.: Kapillarkreislaufbeobachtungen im Höhenklima. Wien. med. Wschr. 50, 2177 (1921).

- (47) MARTINI, P., PIERACH, A., SCHREYER, E.: Strömung des Blutes in engen Gefäßen. Dtsch. Arch. Klin. Med. 212-22, 168 (1930).
- (48) MERRILL, E.W., COKELET, G.C., BRITTEN, A., WELLS, R.E.: Non-newtonian rheology of human blood. Effect of fibrinogen deduced by Substraction. Circulation Res. 13, 48 (1963).
- (49) MEYER, H.: Die experimentelle Pharmakologie. Urban u. Schwarzenberg, München (1936).
- (50) MURPHY, E.A., MUSTARD, F.J.: Circulation 25 114 (1962).
- (51) MURRAY, C.W., BOOTH, A.N., DE EDS, F., JONES, F.T.: J. Amer. Pharm. Ass 43, 361 (1954).
- (52) O'BRIAN, J.R.: Effects of ADP and adrenaline on mean human platelets. Nature (Lond.) 207, 306 (1965).
- (53) OHNO, M., GISEVIUS, O.G.: Schwankungsbreite u. -art d. Durchmesser menschl. Erythrozyten. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 210 B 315-22 (1925).
- (54) PACKHAM, M.A., ET AL.: Effect of Adenine Compounds on Platelet Aggregation. Am. J. of Physiol. Vol. 217, No. 4 (1969).
- (55) PETER, H., FISEL, J., WEISSER, W.: Zur Pharmakologie der Wirkstoffe aus Ginkgo biloba. Arzneim. Forsch (Drug res.) 16, 719-726 (1966).
- (56) RAND, P.W., LACOMBE, E., HUNT, H.E., AUSTIN, W.H.: Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions. J. appl. Physiol. 19, 117 (1964).

- (57) REICHEL, H., BLEICHERT, A.: Leitfaden der Physiologie des Menschen. F. Enke, Stgt (1966).
- (58) REIS, A., MÜLLER, H.: Kugelfallviskosimeter zur schnellen, autom. Bestimmung der Viskosität kleiner Flüssigkeitsmengen, insbes. von Blut als Funktion von Zeit u. Temperatur. Elektromedizin, Band 10, N. 2, 85-89, (1965).
- (59) SCHETTLER, G.: Krankheiten der Arterien. Innere Medizin, B. I, Thieme, Stgt (1969).
- (60) SCHMID-SCHÖNBEIN, H., WELLS, R.E.: Rheological Properties of Human Erythrocytes and their Influence upon the "anomalous" Viscosity of Blood. Erg. Physiol. 63, 146 (1971).
- (61) SCHNEIDER, E.C., CRAMPTON, C.B.: The Erythrocyte and hemoglobin Increase in Human Blood during and after Exercise. Amer. J. Physiol. 112, 202 (1935).
- (62) SCHOOP, W., MARTIN, M., ZEITLER, E.: Beseitigung von Stenosen in Extremitätenarterien durch intravenöse Streptokinase-Therapie. Dtsch. med. Wschr. 93, 1629 (1968).
- (63) SCHOOP, W.: Angiologie Fibel. Thieme Stgt. (1967).
- (64) SCHÜTZ, E.: Physiologie (kurzgefaßtes) Lehrbuch. Urban u. Schwarzenberg, Mchn, Bln (1963).
- (65) SCHWABE, W., Fa.: Mitteilungen der Firma
- (66) VOGTMANN, CH., ET AL.: Strömungsverhalten u. Scheinviskosität v. heparinisiertem menschl. Blut u. Zitratblut in Glaskapillaren mittl. Weite. Acta Biol. Med. Germ. Bd. 18 (1967).

- (67) WASILEWSKI, A.: Zur Pathophysiologie u. Therapie der Kardialen Dekompensation unter Berücksichtigung der Viskositätsänderungen d. Blutes. Med. Klin. N. 15, 599-603 (1962).
- (68) WELLS, R.E., DENTON, R., MERRILL, E.W.: Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscosimeter. J. lab.clin. Med. 57, 646 (1961).
- (69) WELLS, R.: Rheology of Blood in Low Flow States, Shock and Hypotension. Grune and Stratton, N.Y. (1965).
- (70) WESTPHAL, W.H.: Kleines Lehrbuch der Physik. Springer, Bln, Göttingen, Heidelb. (1961)
- (71) WIDMER, L.K.: Morbidität an Gliedmaßenarterien-Verschluß bei 6400 Berufstätigen. Basler Studie, 1. Jahresvers. Schweiz. Ges. Angiol., Basel (1962), Bibl. cardiolo. vol. 13, 67, Karger, Basel u. N.Y. (1963).
- (72) WIECHMANN, E., SCHÜRMEYER, A.: Untersuchungen über d. Durchmesser d. rot. Blutkörperchen. Dtsch. Arch. Klin. Med. 146, 362-83 (1925).
- (73) ZETTEL, G.: Zur Diagnostik u. Therapie d. art. periph. Gefäßverschußkrankheiten in der intern. Praxis. Fortschr. d. Med. 7 u. 8, 294-296, 353-356 (1969).
- (74) ZUCKER, M.B., BORELLI, J.: Reversible alterations in platelet morphology produced by anticoagulants and by cold. Blood 9, 602 (1954).

L e b e n s l a u f

Am 29. Oktober 1939 wurde ich als Sohn des Steuersekretärs Viktor Wientzek und seiner Ehefrau Lucia, geb. Kassner, in Breslau geboren. Infolge der Kriegssereignisse kam ich im Frühjahr 1945 nach Berghofen Kreis Landshut und besuchte bis Juli 1951 die Volksschule in Kronwinkl. Anschließend besuchte ich die Gisela-Oberrealschule in München, wo ich im Sommer 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1961/62 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität München. 1963 legte ich die naturwissenschaftliche, 1965 die ärztliche Vorprüfung und 1969 die ärztliche Prüfung mit Erfolg ab. Seit dieser Zeit bin ich im Krankenhausdienst tätig. 1975 erhielt ich die Anerkennung zum Facharzt für Chirurgie.

